T. 48 1955 N° 3

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

COMMONWEALTH INST. OF ENTOMOLOGY LIBRARY
16 SEP 1955
SERIAL Fu.59
SEPARATE

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET M. RIOU

SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

SOMMAIRE DU NUMÉRO 3

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES 291
INFORMATION 293
ERRATUM 294
A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL 294
COMMUNICATIONS 296

MONTEL (M.-L.-R.). — Présentation de micro-photos en couleurs de lésions d'érythème noueux lépreux et de bacilles de Hansen. 296

CHAMBON (L.). — Recherches sur l'infection par des souches d'*Escherichia coli* pathogènes à Saigon . 296

ROGER (F.) et GIROUD (P.). — Quelques enseignements de la culture du toxoplasme effectuée dans le poumon de la souris 298

GANZIN (M.), DEPOUX (R.), MERVEILLE (P.) et AUDEBAUD (G.). — Contribution à l'étude de l'histoplasmose africaine 303

CIACCIO (G.). — Le virus Columbia SK peut se conserver sur *Tenebrio molitor* et sur *Bombyx mori*. 308

GIROUD (P.), PFISTER (R.), ROGER (F.) et DUMAS (N.). — Essais sérologiques sur les rickettsioses classiques et les néo-rickettsioses au Soudan 312

LE GAC (P.), GIROUD (P.), ROGER (F.) et DUMAS (N.). — Au sujet des infections varicelliformes d'origine rickettsienne. 314

QUINTIN (P.), CHAMBON (L.) et DESNUES (P.). — Une petite épidémie de fièvre Q observée à bord de navires de la Marine Nationale à Saigon 316

GIROUD (P.), LE GAC (P.), ROGER (F.) et DUMAS (N.). — Les chèvres guinéennes de l'Oubangui, hôtes habituels de la case africaine, réagissent aux antigènes des néo-rickettsies 321

HEISCH (R. B.). — Do spirochaetes have a negative phase in lice ? 322

RANQUE (J.), DEPIEDS (R.) et NICOLI (R. M.). — Recherche des immobilisines antitréponémiques dans les spirochétoses autres que les tréponématoses 326

RANQUE (J.), DEPIEDS (R.) et PHILIPON (J. M.). — Réagines et immobilisines antitréponémiques sont-elles élaborées au cours des trypanosomiases ou expérimentales ?. 329

MORIN (H. G. S.). — La capacité de production de gamètes par l'hématozoaire, facteur épidémiologique du paludisme 333

MORIN (H. G. S.). — Vers une conception utilitaire de l'exophilie anophélienne 337

HAMON (J.) et RICKENBACH (A.). — Contribution à l'étude des culicidés d'Afrique Occidentale. . . 342

SCHWETZ (J.), BAUMANN (H.) et FORT (M.). — *Planorbis metidjensis* Forbes = *P. corneus metidjensis* Forbes = *P. dufouri* Grealis : hôte intermédiaire expérimental de *Schistosoma mansoni*. . . 344

MONTEL (M.-L.-R.). — Chancres pianiques persistants. Essai d'interprétation biologique 346

MORETTI (G.), GEYER (A.) et PLANTIER (M.). — Métastase biligénique au niveau de l'os temporal révélatrice d'un cancer primitif du foie chez un Noir 349

LÉVY-CAVALLERI (G. V. M.) et CARTILLIER (H.). — Staphylococcie pulmonaire à forme pseudo-tumorale bilatérale. Antibiorésistance. Guérison chirurgicale 354

MONTEL (M.-L.-R.). — A propos du « myœdème socio-physiologique de LACROIX » : Œdème des mollets d'origine béri-bérique. 361

MONTESTRUC (E.). — Les iso-immunisations d'origine fœtale à la Martinique 361

FLOCH (H.). — Sur l'intérêt de l'utilisation de lépromines diluées (*Discussion* : M.-L.-R. MONTEL et G. GIRARD) 367

FLOCH (H.). — Il est possible de renforcer la positivité des réactions de Mitsuda pratiquées à l'aide d'antigènes dilués sans perdre la spécificité de leur réponse 372

TISSEUIL (J.). — Au sujet de l'article de H. FLOCH : « La réaction de Mitsuda rendue positive par une primo-infection tuberculeuse est-elle accompagnée d'une immunité relative anti-lépreuse ? ». . 376

GALLIARD (H.), DESCHIENS (R.), FLOCH (H.) et LITALIEN (F.). — Etude comparée du test de Thorn à l'A. C. T. H. chez des sujets de race mélanoderme et de race leucoderme 377

SMET (R. M. de). — Variations du rapport protéines totales/globulines du sérum lors de l'infection par *P. berghei* 385

PORTE (L.). — Nouveau cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique traité par la Cortisone 389

CAVIER (R.) et GAULIN (J.). — Un nouvel anthelminthique : le dilaurate de diéthylène-diamine . . . 393

FLOCH (H.). — Intérêt de l'étude de la sulfonémie en sulfonothérapie antilépreuse 396

FLOCH (H.). — Essai du largactil associé à la D. D. S. en thérapeutique antilépreuse. 402

MÉMOIRES 405

STEVENIN (G.), HUARD (P.) et GOEFFON (Y.). — Essais de vaccination du buffle asiatique contre la peste bovine par l'emploi du virus pestique lapinisé (virus L de J. NAKAMURA) 405

FROMENTIN (H.). — Essais de création d'une souche « hybride » par mélange de trypanosomes polymorphes d'espèces différentes 414

MASSEGUIN (A.), BRUMPT (V.) et DULAC (P.). — Traitement des tréponématoses en milieu tropical africain par les sels de diamine-pénicilline 422

COUTELEN (F.), BRETON (A.), BIGUET (J.), DEBLOCK (S.), MULLET (S.) et DOBY (J. M.). — Etude comparative de l'activité de la Quinacrine, de la Nivaquine B et de la Nivaquine C dans la lambliose. 429

COUTELEN (F.), BRETON (A.), BIGUET (J.), DEBLOCK (S.), MULLET (S.) et DOBY (J. M.). — Etude de l'activité de la Flavoquine dans la lambliose. 437

ADDENDUM 444

Quarante-huitième année 1955 N° 3

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 11 MAI ET 8 JUIN 1955

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES

SEANCE DU 11 MAI 1955

PRÉSIDENCE DE M. G. GIRARD

CAVIER (R.) et GAULIN (J.). Un nouvel anthelminthique : le Dilaurate de Diéthylène-Diamine. — CHAMBON (L.). Recherches sur l'infection par *Escherichia coli* pathogènes à Saigon. — CHAUSSINAND (R.). A propos du procès-verbal : sur l'éventualité de standardisation de la lépromine. — CIACCIO (G.). Le virus Columbia S. K. peut se conserver sur *Tenebrio molitor* et *Bombyx mori*. — FLOCH (H.). Intérêt de l'étude de la sulfonémie en sulfonothérapie antilépreuse. — GIROUD (P.), LE GAC (P.), ROGER (F.) et DUMAS (N.). Les chèvres guinéennes de l'Oubangui, hôtes habituels de la case africaine, réagissent aux antigènes des néorickettsies. — HAMON (J.) et RICKENBACH (A.). Contribution à l'étude des Culicides d'Afrique occidentale. Description d'*Anopheles brumpti* n. sp. — LE GAC (P.), GIROUD (P.), ROGER (F.) et DUMAS (N.). Infections varicelliformes d'origine rickettsienne. — MONTEL (M. L. R.). Chancres pianiques persistants. Essai d'interprétation biologique. — MONTEL (M. L. R.). Présentation de photographies en couleur de lésions lépreuses dans le bacille de Hansen. — MONTEL (M. L. R.). A propos d'une communication de M. LACROIX

sur le myœdème socio-physiologique. Œdème des mollets d'origine béribérique. — Moretti (G.), Geyer (A.) et Plantier (M.). Métastase biligénique au niveau de l'os temporal révélatrice d'un cancer primitif du foie chez un Noir. — Morin (H. G. S.). Vers une conception utilitaire de l'exophilie anophélienne. — Quintin (P.), Chambon (L.) et Desnues (P.). Une petite épidémie de fièvre Q observée à bord de navires de la Marine Nationale à Saigon. — Ranque (J.), Depieds (R.) et Nicoli (R. M.). Recherches des immobilisines antitréponémiques dans des spirochétoses autres que les tréponématoses. — Ranque (J.), Depieds (R.) et Philippon (J. M.). Réagines et immobilisines antitréponémiques sont-elles élaborées au cours des trypanosomiases spontanées ou expérimentales? — Schwetz (J.), Baumann (H.) et Fort (M.). *Planorbis metidjensis* Forbes = *P. corneus metidjensis* Forbes = *P. dufouri graelis*, hôte intermédiaire expérimental de *Schistosoma mansoni*. — Smet (R. M. de). Variations du rapport protéines totales-globulines du sérum lors de l'infection par *P. berghei*. — Vermeil (C.). Présence de *Xenopsylla cheopis* (Rots) sur *Puffinus kuhli kuhli* (Boie).

SÉANCE DU 8 JUIN 1955

Présidence de M. G. Girard

Coutelen (F.), Breton (A.), Biguet (J.), Deblock (S.), Mullet (S.) et Doby (J. M.). Etude comparative de l'activité de la Quinacrine, de la Nivaquine B et de la Nivaquine C dans la lambliose. — Coutelen (F.), Breton (A.), Biguet (J.), Deblock (S.), Mullet (S.) et Doby (J. M.). Etude de l'activité de la Flavoquine dans la lambliose. — Floch (H.). Essai du largactil associé à la D. D. S. en thérapeutique antilépreuse. — Floch (H.). Il est possible de renforcer la positivité des réactions de Mitsuda pratiquées à l'aide d'antigènes dilués sans perdre la spécificité de leur réponse. — Fromentin (H.). Essai de création d'une souche « hybride » par mélange de trypanosomes polymorphes d'espèces différentes. — Galliard (H.), Deschiens (R.), Floch (H.) et Litalien (F.). L'étude comparée du test de Thorn à l'A. C. T. H. chez des sujets de race mélanoderme et de race leucoderme. — Ganzin (M.), Depoux (R.), Merveille (P.) et Audebaud (G.). Contribution à l'étude de l'histoplasmose africaine. — Giroud (P.), Pfister (R.), Roger (F.) et Dumas (N.). Essais sérologiques sur les rickettsioses classiques et les néo-rickettsioses au Soudan. — Heisch (R. B.). Les spiro-

chètes ont-ils une phase négative chez le pou? — Lévy-Cavalleri (G. V. M.) et Cartillier (H.). Staphylococcie pulmonaire à forme pseudo-tumorale bilatérale. Antibio-résistance. Guérison chirurgicale. — Masseguin (A.), Brumpt (V.) et Dulac (P.). Traitement des tréponématoses en milieu tropical africain par les sels de Diamine-Pénicilline. — Montestruc (E.). Les iso-immunisations d'origine fœtale à la Martinique. — Morin (H. G. S.). La capacité de production de gamètes par l'hématozoaire facteur épidémiologique du paludisme. — Porte (L.). Nouveau cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique traité par la Cortisone. — Roger (F.) et Giroud (P.). Quelques enseignements donnés par la culture de *Toxoplasma gondi* dans le poumon de souris. — Stevenin (G.), Huard (P.) et Gœffon (Y.). Essais de vaccination du buffle asiatique contre la peste bovine par l'emploi du virus pestique lapinisé. — Tisseuil (J.). A propos d'un article de M. H. Floch sur les « relations immunologiques entre la tuberculose et la lèpre ».

INFORMATION

La Société Internationale de Mycologie Humaine et Animale a été fondée à Paris le 6 juillet 1954 par un groupe de savants de dix nations différentes qui se sont réunis durant le VIIIe Congrès International de Botanique.

Le Comité de cette Société est constitué comme suit :

Président : P. Redaelli, Milan.

Vice-Présidents : C. W. Emmons, Bethesda ; G. T. Ainsworth, Exeter ; P. Negroni, Buenos-Aires ; G. Segrétain, Paris.

Secrétaire Général : R. Vanbreuseghem, Anvers.

Les buts de la Société sont de grouper les personnes qui s'intéressent à l'étude des champignons vivants sur l'homme et les animaux ; de favoriser les groupements régionaux de ces chercheurs ; d'organiser, à l'occasion des Congrès Internationaux, des réunions des membres de la Société ; de publier, dès que cela sera possible, un Bulletin consacré à la mycologie humaine et animale.

Tous ceux qui souhaiteraient devenir membres de la Société sont invités à adresser leur demande au Secrétaire Général, en donnant leurs titres et la liste de leurs publications scientifiques. La coti-

sation annuelle est fixée à 3 dollars, à verser au Compte nº 133.700 du Secrétaire Général de la Société à la Banque d'Anvers, Anvers, Belgique.

Prof. Dr. R. VANBREUSEGHEM,
Secrétaire Général de la Société Internationale de Mycologie Humaine et Animale.

ERRATUM

Bull. Soc. Path. Exot., 1954, **47**, 6, p. 826, 16e ligne, *au lieu de :* A. GIRARD, *lire :* A. GIARD.

A PROPOS DU PROCÈS-VERBAL (*)

R. CHAUSSINAND. — La suggestion de centraliser à l'Institut Pasteur de Paris la préparation de la lépromine pour tous les territoires d'Outre-Mer, émise au cours de la dernière séance de notre Société (**) est extrêmement intéressante. Inutile de dire que mon service se chargerait volontiers de ce travail.

On obtiendrait ainsi une standardisation approximative de l'antigène et cela représenterait peut-être même le premier pas vers une standardisation internationale.

La crainte de manquer de lépromine dans un proche avenir n'est nullement justifiée. La matière première, c'est-à-dire la lésion cutanée lépromateuse, est malheureusement encore abondante. A condition de prélever régulièrement les nodules lépromateux très bacillifères dans tous les territoires où la lèpre est endémique, on ne manquera pas de lépromine.

En effet, cet antigène, convenablement préparé et gardé à l'abri de la chaleur et de la lumière, conserve son activité pendant de nombreuses années. Nous utilisons actuellement une lépromine, préparée il y a treize ans, qui nous donne des résultats identiques à ceux obtenus avec des lépromines de préparation récente.

(*) Séance du 11 mai 1955.
(**) *Ce Bull.* 1955, **48**, 3, 367-371.

La crainte de manquer de lépromine incite actuellement divers auteurs à préconiser l'emploi d'antigènes dilués. Il est certain que la lépromine préparée selon la technique de Mitsuda-Hayashi peut être diluée sans inconvénient, mais seulement jusqu'à un certain degré. A Saïgon, nous avions reconnu qu'une lépromine, préparée à raison de 1 g. de nodules lépromateux très bacillifères et de 60 cm³ d'eau physiologique, phéniquée à 0,5 o/o, donnait des résultats équivalents à ceux obtenus avec la lépromine classique.

Cependant, des dilutions plus fortes sont à déconseiller, car il deviendrait alors impossible de dépister l'allergie chez les sujets ne réagissant que faiblement à cet antigène, qui sont, à mon avis, les plus intéressants. D'autre part, il est à craindre qu'à l'avenir les taux de dilution employés par les léprologues soient différents et que les résultats ainsi obtenus ne soient plus comparables.

Cette centralisation à l'Institut Pasteur de la préparation de la lépromine n'est toutefois possible que si la récolte des nodules lépromateux est importante et elle ne sera importante que si les Ministères de la France d'Outre-Mer et de la Santé Publique et l'Inspecteur général des Instituts Pasteur d'Outre-Mer exigent que les nodules soient régulièrement prélevés et adressés au centre de préparation.

A mon avis, un vœu formulé dans ce sens par notre Société permettrait vraisemblablement la réalisation de ce projet.

COMMUNICATIONS

PRÉSENTATION DE MICRO-PHOTOS EN COULEURS DE LÉSIONS D'ÉRYTHÈME NOUEUX LÉPREUX ET DE BACILLES DE HANSEN

Par M.-L.-R. MONTEL (*)

J'ai pu faire faire des photos en couleurs de lésions lépreuses et de bacilles de Hansen chez la malade dont je vous ai parlé le 9 février 1955 sous le titre : « Que faut-il entendre par *Erythema nodosum leprosum* » ? (**).

La première photo montre l'aspect histologique d'une coupe d'érythème noueux vrai hansénien et des aspects cellulaires frustes qui peuvent faire soupçonner la lèpre.

La photo de bacilles est très intéressante car elle permet de suivre la désintégration des mycobactéries de Hansen jusqu'à la forme granulaire : bacilles gonflés fragmentés. Elle montre aussi que les tissus qui environnent les amas bacillaires prennent une acido-résistance nette par imprégnation avec les produits de lyse des bacilles ; ce « *halo acido-résistant* » est un aspect que j'ai souvent rencontré et signalé dans ce Bulletin, cette photo en couleurs le met bien en évidence.

RECHERCHES SUR L'INFECTION PAR DES SOUCHES D'*ESCHERICHIA COLI* PATHOGÈNES A SAIGON

Par L. CHAMBON (***)

Coprocultures.

Nous avons recherché systématiquement les *colibacilles pathogènes 111 B4, 55 B5 et 26 B6* dans 330 échantillons de selles soumis à notre examen à l'Institut Pasteur de Saïgon entre le

(*) Séance du 11 mai 1955.
(**) *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48**, 1, 15-19.
(***) Séance du 11 mai 1955.

1er mars 1953 et le 31 décembre 1955. Ces selles provenaient d'enfants de 1 à 10 ans, européens, vietnamiens ou eurasiens, hospitalisés ou soignés à domicile, atteints de syndromes diarrhéiques ou dysentériques et d'affections intestinales diverses. Aucun de ces enfants n'a, à notre connaissance, présenté le tableau de gastro-entérite typique de l'infection à *coli* pathogènes, tel qu'il est décrit notamment par R. Clément et coll. (1).

Dès leur arrivée au laboratoire, les selles, après un examen direct, étaient ensemencées sur gélose lactosée au bromocrésol pourpre, concurremment avec d'autres ensemencements destinés à la recherche des *shigellæ*, des *salmonellæ* et des staphylocoques.

Technique d'identification. — Nous avons utilisé la technique de S. Le Minor (2) : après 18 heures d'étuve à 37°, on repère sur gélose lactosée au bromocrésol pourpre les colonies jaunes (lactose positives) que l'on agglutine sur lame avec les sérums anti-*111 B4*, *55 B5 et 26 B6* dilués au 1/10. Les colonies donnant une agglutination en masse immédiate font l'objet d'un portoir d'identification et sont ensemencées en bouillon. Le lendemain on procède à une agglutination en tubes par centrifugation sur des cultures de 18 heures en bouillon, chauffées 2 h. 30 au bain-marie bouillant (recherche de l'antigène O) et vivantes (recherche de l'antigène B). Une souche est considérée comme appartenant à un des trois types sérologiques si elle est agglutinée au titre du sérum correspondant.

Résultats. — Nous n'avons trouvé aucune souche des sérotypes *111 B4*, *55 B5 et 26 B6*, alors que, dans le même temps, nous isolions à partir du même matériel 20 souches de *shigellæ*, 5 souches de *salmonellæ*, 2 souches du groupe *alkalescens-dispar*, 2 souches du groupe *Providence*, une souche d'*E. coli O 119* et 33 souches de staphylocoques pathogènes.

Séro-diagnostics.

Neuf malades ont fait l'objet d'un séro-diagnostic pratiqué par centrifugation.

Les sérums sont inactivés et dilués du 1/10 au 1/320. Des cultures en bouillon de 18 heures chauffées et vivantes des colibacilles *111 B4*, *55 B5* et *26 B6* sont utilisées pour la recherche des agglutinines anti-O et B.

La recherche des agglutinines anti-B a toujours été négative ; par contre, avec l'antigène O, six séro-diagnostics ont été positifs du 1/10 au 1/80 pour 26 B6, un au 1/10 pour 111 B4 et un au 1/10 pour 55 B5.

Discussion.

On sait que l'infection à *E. coli* pathogènes est plus répandue dans les pays froids ou tempérés que dans les pays chauds. Encore dans les pays tempérés cette infection sévit-elle de préférence pendant la saison froide, ainsi que le fait remarquer S. Le Minor (*loc. cit.*).

Au Sud-Vietnam nous ne l'avons jamais remarqué dans notre pratique courante. La situation semble un peu différente dans le Nord-Vietnam où Kirsche a isolé une souche du type *111 B4* (3) et deux souches du type *26 B6* (4).

La proportion relativement élevée et à des taux atteignant parfois 1/80 des séro-diagnostics positifs avec l'antigène O du sérotype *26 B6* laisse penser qu'on peut le rencontrer aussi dans le Sud-Vietnam.

Résumé. — Aucune souche des séro-types *111 B4*, *55 B5* et *26 B6* n'a été décelée au cours d'une recherche systématique faite à Saïgon sur 330 échantillons de selles pathologiques d'enfants de 1 à 10 ans. Nous avons isolé une souche d'*E. coli O 119*.

Un premier sondage par séro-diagnostics permet de soupçonner la présence du *26 B6*, séro-type dont deux souches ont été isolées au Nord-Vietnam.

Institut Pasteur, Saïgon.

Bibliographie

(1) Clément (R.), Marie (J.), Le Minor (L.), Gerbeaux (J.), Salet (J.), Titre (A.) et de Menibus (Cl.). — *Presse Méd.*, 1953, **61**, 1.
(2) Le Minor (S.). — Thèse Doctorat en Pharmacie. Paris, 20 juin 1953.
(3) Communication personnelle.
(4) Kirsche (P.). — Comm. à la Soc. Franco-Vietn. de Biol. Hanoï. Février 1954.

QUELQUES ENSEIGNEMENTS DE LA CULTURE DU TOXOPLASME EFFECTUÉE DANS LE POUMON DE LA SOURIS

Par Francis ROGER et Paul GIROUD (*)

On sait que le toxoplasme cultive dans le poumon du lapin inoculé par voie trachéale (1). La culture pulmonaire du parasite est aussi facilement réalisable chez la souris. Nous l'avons pratiquée

(*) Séance du 8 juin 1955.

avec la souche B 12 de P. Giroud et P. Le Gac isolée en Afrique sur cobaye au départ du sang prélevé au 5e jour chez un Européen atteint d'une infection fébrile exanthématique de type boutonneux avec escarre et présence d'une tique (2).

La culture a été réalisée d'emblée par inoculation intranasale à l'animal préalablement anesthésié à l'éther selon la technique classique des rickettsies, inoculation pratiquée sous une hotte d'Armand Delille mise en dépression. Nous avons utilisé d'abord l'exsudat péritonéal de souris, stérile et dilué au 1/2, obtenu au 9e jour du passage péritonéal d'un cerveau de souris.

Le passage pulmonaire en série peut être aussi obtenu sans difficulté à partir de l'organe broyé au broyeur de verre et mis en suspension dans 10 cm³ de liquide conservateur, méthode habituellement utilisée pour les rickettsies du typhus épidémique, du typhus murin, des fièvres du groupe oriental et de la psittacose.

Enfin, la mise en évidence du toxoplasme à partir d'un produit en contenant très peu est possible par cette voie. Nous avons pu nous en rendre compte lors de la recherche du parasite dans le cerveau des souris : le poumon s'est, en effet, comporté comme la voie péritonéale classique avec cette différence, toutefois, que les souris résistent mieux à l'action toxique propre des suspensions de cerveau après inoculation intranasale. En outre, la culture pulmonaire, toujours plus abondante, a été aussi effectuée dans un temps plus court : 6 jours au lieu de 10 en moyenne.

Le poumon de la souris constitue donc pour le toxoplasme un milieu électif de culture : il permet l'isolement facile des souches du parasite et leur conservation indéfinie. *Le procédé peut donc être considéré comme à la fois très sensible et très fidèle.*

Tous ces phénomènes peuvent être reproduits chez le jeune mérion d'un mois qui paraît doué d'une sensibilité analogue.

La durée de la survie des animaux est sous la dépendance de la dose injectée ou, ce qui revient au même, de l'organe utilisé au départ : c'est ainsi qu'elle est plus grande avec les broyats de rate ou de cerveau d'un animal inoculé par voie nasale qu'avec les suspensions de poumon.

L'apparition des premiers symptômes cliniques obéit à la même règle. Après inoculation d'une dose considérable, les souris peuvent présenter des signes de gêne respiratoire dès le lendemain : elles ont alors l'attitude caractéristique des dyspnées de la souris avec un dos rond, les pattes antérieures appuyées sur le dos des autres souris, une respiration manifestement pénible et des flancs fortement battants; les yeux sont fermés, le poil hérissé, l'appétit a disparu et la souris demeure immobile. Le 3e jour de l'inoculation,

la gêne respiratoire s'est encore aggravée et un liquide clair et séreux s'écoule par les narines, agglutinant les poils autour du museau : il contient des toxoplasmes.

La mort survient au 3e-4e jour par asphyxie et pas du tout du fait d'une généralisation de l'infection : on peut dire qu'elle admet une cause purement locale.

A l'autopsie, on constate une augmentation énorme du volume du poumon qui remplit entièrement la cage thoracique ouverte. Prélevés, les toxoplasmes laissent exsuder un liquide analogue à celui qui s'écoulait auparavant des narines de l'animal ; en même temps, ils diminuent nettement de volume. On saisit ainsi, dès l'abord, l'importance du liquide alvéolaire d'œdème, cause de la mort par asphyxie et caractère le plus constant de la réaction pulmonaire au toxoplasme, réaction assez proche en ce sens de celle de la cavité péritonéale directement inoculée.

Selon la dose, il peut s'ajouter à cet œdème une simple congestion de l'organe ou une véritable hépatisation voisine de celle constatée avec les rickettsies au stade de culture pulmonaire massive. Ces altérations pathologiques ne peuvent être attribuées à un microorganisme latent du poumon de la souris surajouté au toxoplasme car les contrôles morphologiques et sérologiques sont demeurés négatifs.

Les autres organes, foie, rate, reins, cerveau sont normaux : tout au plus, la rate est-elle augmentée de volume lorsque, avec des doses faibles, la maladie a duré 8 à 10 jours.

Il n'existe pas de liquide péritonéal.

Les frottis des organes abdominaux, de la séreuse péritonéale ou du cerveau ne permettent pas de déceler des toxoplasmes, pas plus que les frottis de capillaires ou de sang. La situation est donc très différente de celle du lapin inoculé par voie trachéale : chez lui, le parasite envahit l'organisme et donne lieu à une culture importante dans les divers organes.

Cependant, malgré la carence des frottis, chez la souris, l'inoculation du cerveau ou des organes abdominaux par voie intranasale à la souris démontre que le toxoplasme, par ce mode d'inoculation comme avec tout autre diffuse à l'organisme entier. Ceci confirme bien, une fois de plus, l'infériorité de la recherche directe du parasite sur les frottis par rapport à l'inoculation à l'animal sensible.

Cependant, l'examen microscopique comparé du poumon et des autres organes extériorise de façon frappante l'énorme prédominance locale de la culture.

La fixation du complément confirme la très grande richesse en parasite et l'antigène obtenu par cette technique est de très loin supérieur à tous ceux que nous avions étudiés jusqu'à ce jour.

La diffusion du toxoplasme inoculé dans le poumon semble un phénomène extrêmement rare et, pour ainsi dire, accidentel si l'on tient compte des innombrables parasites présents dans le poumon, comme si la membrane tapissant les cavités alvéolaires était quasi imperméable au toxoplasme, comme elle l'est à diverses rickettsies. La dissémination par voie sanguine, après inoculation intranasale à la souris, ne semble pas, non plus, s'accompagner d'une multiplication notable, *même pas dans la cavité péritonéale*, considérée habituellement comme un lieu électif de culture; les divers organes ne semblent pas jouer d'autre rôle que celui de filtres disposés sur le courant circulant.

Ce qui se passe de part et d'autre de la membrane respiratoire contraste donc au maximum et la tendance à la localisation de l'infection après inoculation intranasale à la souris nous paraît déjà tout à fait remarquable.

Or, à l'examen des frottis pulmonaires, l'attention est immédiatement attirée par d'autres caractères, nettement distincts de ceux que l'on peut observer dans l'exsudat péritonéal de la souris ou après inoculation au lapin.

Le nombre des toxoplasmes libres est énorme et, avec des doses fortes, amenant la mort en 48 heures ou moins, il faut parcourir un nombre considérable de champs avant de découvrir un seul toxoplasme intracellulaire.

Encore, les figures de division intracellulaires sont-elles absolument exceptionnelles alors que les toxoplasmes libres sont, pour la plupart enflés ou arrondis, semblables à ceux que l'on trouve à l'intérieur des cellules péritonéales de la souris au cours des phénomènes de division et que les bipartitions longitudinales des éléments libres sont très nombreuses, rendant parfaitement compte de l'importance de la culture.

Si l'inoculation a été moins massive, et si, par suite, la culture a été plus lente, s'effectuant en 8 à 10 jours, on voit augmenter la proportion des éléments parasitaires dans les cellules macrophagiques mais le nombre des toxoplasmes libres reste, et de très loin, le plus considérable. Il semble bien qu'il s'agisse d'un phénomène de phagocytose secondaire bien plus que d'une multiplication intracellulaire obligée du parasite avec libération ultérieure de celui-ci. On peut d'ailleurs se demander si cette phagocytose ne conditionne pas la pénétration sanguine du toxoplasme.

Toutes ces constatations dans le liquide alvéolaire d'œdème

cadrent bien avec le rôle de barrière s'opposant à la diffusion du parasite que nous avons vu jouer à la membrane respiratoire et confirment l'impression que la paroi alvéolaire demeure imperméable au toxoplasme de sorte que, ici aussi, comme avec les rickettsies en culture locale massive dans le poumon de la souris, on est conduit à la notion de multiplication extra-cellulaire du parasite.

Le poumon de la souris semble donc se comporter de façon très particulière et très analogue vis-à-vis de parasites aussi stricts et aussi distincts que les rickettsies ou le toxoplasme et permettre leur multiplication à l'état libre : c'est sans doute à ce phénomène qu'il faut attribuer l'incroyable densité atteinte par la culture locale de ces microorganismes.

Les cavités alvéolaires constituent donc pour eux un milieu remarquablement adapté, très analogue à celui que réalise l'intestin du pou vis-à-vis de *R. quintana*. Elles s'en différencient moins par le caractère artificiel de l'infection — puisque des éléments virulents à la limite des rickettsies y cultivent spontanément et déterminent chez la souris des pneumopathies graves — que par la variété des parasites stricts habituels susceptibles de s'y développer à l'état libre et parmi lesquels il faut justement mentionner, à côté des rickettsies et du toxoplasme, les microorganismes de la souris.

Peut-être faut-il attribuer à l'énorme surface réalisée par les alvéoles et à des conditions de milieu très particulières une grande importance dans l'explication d'un comportement aussi singulier.

Quoi qu'il en soit, nous voyons s'atténuer nettement dans le poumon de la souris les différences entre parasitisme intra- et extracellulaire et nous pouvons aussi bien dire que nous y saisissons sur le vif le passage d'un de ces types de parasitisme à l'autre. C'est donc peut-être autant aux conditions locales qui règnent dans des régions distinctes de l'économie qu'à un déterminisme propre que les microorganismes doivent des caractères biologiques apparents habituellement considérés comme distinctifs.

Institut Pasteur
Service des Rickettsioses.

Bibliographie

(1) Giroud (P.) et Gaillard (J. A.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 540-542 et 730-734.
(2) Giroud (P), Le Gac (P.), Roger (F.) et Gaillard (J. A.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1953, 29, 4036.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HISTOPLASMOSE AFRICAINE

Par M. GANZIN, R. DEPOUX, P. MERVEILLE et G. AUDEBAUD (*)

Deux observations d'histoplasmose ont été décrites récemment en Afrique Noire, l'une par Dubois et coll. (1), l'autre par l'un de nous (2). Dans les deux cas les malades présentaient des abcès chroniques dans lesquels des histoplasmes purent être mis en évidence. Ce parasite fut appelé *Histoplasma duboisii* car il présentait quelques différences morphologiques avec *Histoplasma capsulatum*, agent de l'histoplasmose de Darling commune aux U. S. A.

Insistant sur ces différences morphologiques et sur l'absence de lésions viscérales dans les maladies de l'homme et du cobaye, Audebaud (2) concluait à l'autonomie de l'histoplasmose africaine.

Des lésions hépatiques discrètes mises en évidence par la ponction biopsie du foie ainsi qu'une altération des protéines sériques étudiées par électrophorèse, n'avaient pas été, sur le moment, interprétées comme résultant d'une atteinte viscérale possible.

Des recherches immunologique, biochimique et expérimentale plus complètes furent entreprises pour étudier l'incidence viscérale de l'histoplasmose africaine.

Techniques

a) *Sérums.* — Le malade N'Gamb... étudié par Audebaud nous fournit l'un des sérums ; les autres furent prélevés à 13 sujets apparemment sains mais ayant présenté une réaction positive au test cutané à l'histoplasmine.

b) *Electrophorèse.* — Les électrophorèses sur papier ont été pratiquées avec le sérum sur un appareil du type Machebœuf-Rebeyrotte (3) utilisant un tampon véronal-véronal sodique de pH 8,6, une différence de potentiel appliquée aux bornes de 320 Volts pour une durée de 6 heures, une intensité de 3 milliampères et une force ionique égale à 0,10. Les bandes de papier Whatmann n° 2, de 32×6 cm., furent colorées au noir de naphtalène 12 B 200 (4) et lavées à l'eau acétique. Les fractions colorées éluées furent dosées photométriquement.

c) *Réaction de déviation du complément.* — Antigène histoplasmique : le pus à *Histoplasma duboisii* fut ensemencé dans des

(*) Séance du 8 juin 1955.

tubes contenant 5 cm³ de milieu de Dubos additionné de 2.000 unités de pénicilline et 200 U de streptomycine par cm³ (5). Après 15 jours d'incubation à 37° C les levures furent lavées à 2 fois en eau physiologique, repiquées massivement dans d'autres tubes de milieu de Dubos additionnés d'antibiotiques et scellés. Après une nouvelle incubation à 37° C pendant 20 jours, le contenu des tubes fut centrifugé. Le surnageant clair dilué au 1/4 servit d'antigène.

— Sérum : gamme de dilution à 50 o/o allant de 1/1 à 1/128. Les sérums furent préalablement chauffés 30 minutes à 56° C.

— Complément frais de cobaye titré en présence d'antigène.

— Sérum hémolytique de l'Institut Pasteur dilué de manière à obtenir 2 unités hémolytiques par unité de volume.

— Globules rouges de mouton : suspension à 1 o/o.

Toutes les dilutions et suspensions furent faites dans la solution tampon véronal-véronal sodique préconisée par Mayer et coll. (6). Tous les produits furent utilisés sous le volume de 0 cm³ 1. Le temps de fixation fut de 18 heures à 4° C et la lecture effectuée 10 minutes après hémolyse des témoins. Le résultat est exprimé par la dilution du sérum donnant 50 o/o d'hémolyse.

d) *Expérimentation* in vivo. — Le pus à *Histoplasma duboisii* fut inoculé à des cobayes et des souris.

— Cobayes (poids 300 g.). L'inoculation fut faite par voie intratesticulaire, intrapéritonéale, sous-cutanée ou intramusculaire.

— Souris (âgées de 2 mois). L'inoculation fut effectuée par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée.

Résultats

1° *Etude des protéines sériques.* — Le diagramme électrophorétique de N'Gamb... montra une dysprotéinémie : inversion du rapport albumine/globulines, hyperprotéinémie, augmentation des globulines portant surtout sur les α_2 et les γ.

	Protéines sériques en g. o/o	Albumines en g. o/o des protéines totales	Globulines en g. o/o des protéines totales					A/G
			α_1	α_2	β_1	β_2	γ	
31 mai . .	9,30	34,51	7,06	9,78	12,50	7,97	28,17	0,52
17 juillet .	8,32	36,6	7,11	10,52	12,52	6,41	27,15	0,57
11 août . .	7,85	37,67	6,70	11,84	9,84	9,13	24,83	0,60

La figure 1 montre l'aspect particulier de la courbe.

Au cours de l'évolution lente de la maladie vers l'amélioration clinique apparente, le taux des protéines sériques s'est abaissé jusqu'à 7 g. 85, mais les perturbations du diagramme électrophoré-

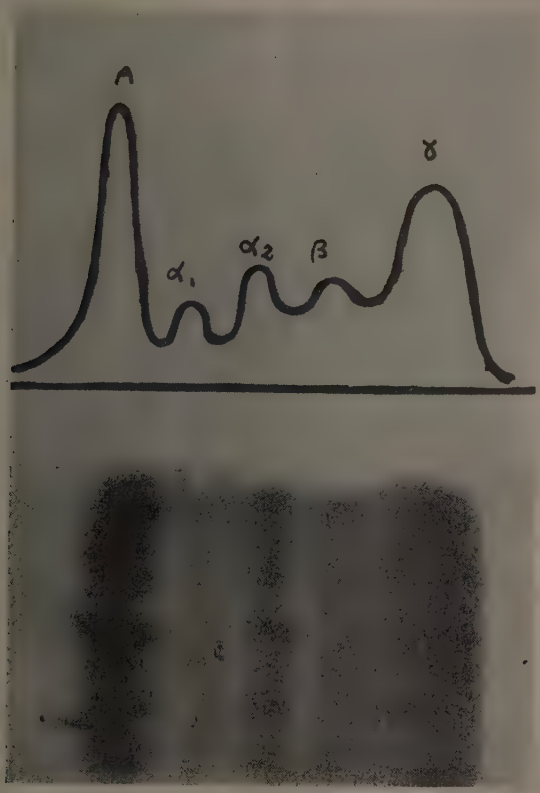


Fig. 1.

tique sont restées sensiblement constantes et le rapport A/G inférieur à 0,60.

Dubois et coll. (1) avaient constaté ces anomalies protéiques en pratiquant des tests non spécifiques (Mac-Lagan, Kunkel, Hanger, sulfate de cadmium) mais ils les avaient mis sur le compte d'une filariose chronique.

L'étude de 13 sérums de sujets chez qui le test à l'histoplasmine (7) fut positif montra 7 fois un diagramme sensiblement

normal et 6 fois un diagramme perturbé : rapport A/G inférieur à la normale (compris entre 1,10 et 0,87), α_2 et γ globulines augmentées, hyperprotéinémie importante.

2° *Etude immunologique.* — En présence de l'antigène histoplasmique le sérum de N'Gamb... fixe le complément jusqu'à la dilution 1/48. Ce titre ne s'est pas modifié au cours des 4 mois d'observation du malade malgré une amélioration clinique considérable. Avec les sérums des sujets chez qui le test à l'histoplasmine fut positif, la réaction de déviation du complément fut négative dans 7 cas, positive dans 6 (2 fois au 1/3, 2 fois au 1/6, 2 fois au 1/8). Il est intéressant de noter que les perturbations des protéines sériques et la présence d'anticorps fixant le complément sont observées chez les mêmes individus.

3° *Expérimentation* in vivo. — Les cobayes inoculés par voie intrapéritonéale furent sacrifiés sans avoir présenté de symptôme morbide. L'examen histologique des viscères ne révéla aucune lésion.

Après inoculation intratesticulaire, de volumineux abcès se développèrent régulièrement au point d'inoculation. Trois animaux seulement sur 6 inoculés par voie sous-cutanée présentèrent une infection.

Les lésions histologiques de la zone abcédée sont identiques à celles décrites par Audebaud (2). De plus l'atteinte réticulo-endothéliale est constante, se manifestant par une hypertrophie plus ou moins importante des cellules de Kupfer. Dans un cas cependant les levures engorgeaient les sinus périphériques d'un ganglion situé dans l'aire lymphatique drainant le territoire de la lésion. Dans un autre cas le bord inférieur du foie présentait deux petits nodules blanchâtres. Histologiquement ces nodules étaient constitués de plasmodes bourrés de levures.

Chez la souris inoculée par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale, la maladie évolue en 8 à 12 mois. A l'autopsie, absence de lésions au point d'inoculation, présence de levures dans quelques rares ganglions périaortiques. La rate est truffée de microabcès constitués par de vastes plasmodes bourrés de levures.

Au niveau du foie : hypertrophie considérable des cellules de Kupfer, présence de nombreux petits nodules où le tissu hépatique disparu est remplacé par une prolifération de cellules réticulaires et par des histoplasmes intra ou extracellulaires.

Discussion

Le test cutané à l'histoplasmine n'est pas rigoureusement spécifique de l'histoplasmose. Il peut être positif au cours d'autres mycoses.

Les réactions de fixation du complément, utilisant l'antigène histoplasmique, nous permettent de rattacher à l'histoplasmose 6 des 13 cas étudiés.

Les sérums de ces 6 sujets présentent des altérations protéiques analogues à celles de N'Gamb... quoique plus modérées. L'hyperprotéinémie et la diminution du rapport albumine/globuline indiquent une altération certaine du système réticulo-endothélial.

L'atteinte viscérale a été observée d'une façon quasi constante au cours des inoculations expérimentales. Chez le cobaye, elle reste très modérée, se manifestant uniquement par une hypertrophie kupférienne comparable à celle observée chez N'Gamb... à l'occasion d'une ponction biopsie. Chez la souris par contre l'atteinte viscérale est considérable puisqu'il y a formation de nombreux abcès dans le foie et la rate.

De l'étude humorale nous pouvons déduire une atteinte du système réticulo-endothélial au cours de l'histoplasmose. La ponction biopsie du foie chez N'Gamb..., les examens histologiques pratiqués chez les animaux inoculés expérimentalement corroborent ce résultat. Certes, la symptomatologie clinique de la maladie en Afrique Centrale est différente de celle observée aux U. S. A. Dubois et coll., Audebaud et coll. ont bien noté l'évolution torpide de grands abcès périphériques s'opposant aux lésions viscérales intenses de l'histoplasmose type Darling. Cependant la constance de l'atteinte réticulo-endothéliale chez les sujets que nous avons eu l'occasion d'observer ne permet pas de séparer formellement les deux formes cliniques de la maladie pour en faire deux affections autonomes dans le cadre de l'histoplasmose, d'autant plus que *Histoplasma duboisii* provoque chez la souris des lésions hépato-spléniques considérables.

Résumé

Audebaud et coll., à la suite de Dubois, tendaient à séparer l'histoplasmose africaine de l'histoplasmose américaine. Ils se basaient sur des différences portant sur la morphologie des parasites en cause et l'évolution de la maladie humaine.

Une étude biochimique et expérimentale ne permet pas d'opposer formellement histoplasmose africaine et américaine.

Institut Pasteur de Brazzaville.

Bibliographie

1. Dubois (A.), Janssens (P. G.) et Brutsaert. — *Annales Société Belge Méd. Trop.*, 1952, **32**, 569.
2. Audebaud (G.), Merveille (P.), Laluque (P.) et Depoux (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, **47**, 6, 803-808.
3. Machebœuf (M.), Rebeyrotte (P.) et Brunerie (M.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1951, **33**, 1543.
4. Grassmann, Hannig (K.) et Kenedel (M.). — *Dtsch. Med. Wsch.*, 1951, **11**, 333.
5. Zaraforretes (C. J. O.). — *Amer. Journ. Clin. Path.*, 1952, **22**, 911.
6. Mayer (M. M.), Grofi (C.) et Gray (M. M.). — *Journ. Exp. Med.*, 1948, **88**, 427.
7. Merveille (P.), Audebaud (G.) et Ceccaldi (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, **47**, 4, 566-572.

LE VIRUS COLUMBIA SK PEUT SE CONSERVER SUR *TENEBRIO MOLITOR* ET SUR *BOMBYX MORI*

Par Giacinto CIACCIO (*)

Ayant nous-mêmes (**) introduit ces Arthropodes dans l'expérimentation des rickettsies, nous avons institué des recherches expérimentales pour suivre le comportement du virus Columbia SK chez le *Tenebrio molitor* et le *Bombyx mori*.

Les recherches des dernières années sur les rickettsies, développées par différents auteurs et sur divers sujets, ont permis de remarquer que les éléments rickettsiens peuvent manifester une possibilité, suffisamment étendue d'adaptation à des hôtes non habituels.

Il pouvait donc être intéressant d'instituer de semblables recherches avec le virus du groupe de l'encéphalomyocardite, qui, comme les rickettsies, sont en rapport avec des Arthropodes.

A défaut des souches des virus d'origine tropicale, nous avons utilisé le virus Columbia SK, quoique ce virus, classé par la plupart des auteurs dans le groupe des virus à encéphalomyocardite, n'ait été isolé des Arthropodes, mais du rat du coton.

Matériel et technique. — Des adultes de *Tenebrio molitor* et des chrysalides de *Bombyx mori* ont été utilisés. L'inoculation a été réalisée par voie intracœlomique. Les doses étaient de 0,03 à 0,05 cm³ d'une suspension de 3/4 de cerveau de souris. Dans quel-

(*) Séance du 11 mai 1955.

(**) Giroud (P.) et Ciaccio (G.). *C. R. Soc. Biol.*, janvier 1947, **141**, p. 17.

ques essais nous avons déposé le virus sur la chrysalide de *Bombyx mori* pour étudier la seule conservation du virus.

La souche (*) que nous avons utilisée, détermine chez la souris de 20-30 jours une maladie mortelle, se révélant, après une courte incubation, par des symptômes nerveux, le plus constant étant la paralysie des pattes postérieures. La souris, inoculée par voie sous-cutanée, nous a servi de test pour déceler l'agent pathogène. Des souris, inoculées avec *Tenebrio molitor* et *Bombyx mori* non infectés, ont été utilisées comme témoins.

L'inoculation ne gêne guère ces Arthropodes; à part les exemplaires morts par traumatisme ou infections intercurrentes, beaucoup de *Tenebrio* et de *Bombyx* ont poursuivi leur développement; les chrysalides se sont transformées en papillon et soit de *Tenebrio* soit de *Bombyx* on a obtenu des larves issues des exemplaires infectés.

3-5 adultes de *Tenebrio* sont mis en suspension dans 2 ou 3 cm^3 et 2 larves dans 1 cm^3. Chaque chrysalide ou papillon de *Bombyx* est broyée en 1 cm^3; dans un même volume de 1 cm^3 sont mis en suspension les œufs et les larves.

Les essais ont été faits dans les mois de mai et de juin.

Tenebrio molitor. — Sur 20 adultes 18 sont sacrifiés du 1er au 10e jour après l'inoculation. Tous les 5 lots ont donné un premier passage positif sur souris et dans 4 on a aussi réalisé le deuxième passage (Tableau I).

TABLEAU I

N° *Tenebrio*	Jours	1er passage			2e passage		
		Maladie	Paralysie	Mort	Maladie	Paralysie	Mort
3	1	2/3	1/3	3/3	—	—	—
4	2	3/3	3/3	—	5/5	4/5	5/5
3	4	3/3	3/3	1/3	4/4	4/4	3/4
4	7	4/4	2/4	2/4	4/4	4/4	1/4
4	10	4/4	2/4	2/4	4/4	4/4	—

Les larves issues des exemplaires de cet essai, sacrifiées 82 jours après l'inoculation des adultes, n'ont déterminé aucune réaction chez la souris.

Les souris, inoculées avec le broyage des *Tenebrio* non infectés, n'ont pas présenté de manifestations pathologiques.

(*) Nous remercions le docteur LAURELLA MCCLELLAND de l'Institut Merck de Rahway de nous avoir transmis cette souche.

Bombyx mori. — Des essais, très divers, ont été faits sur un plus grand nombre d'animaux.

Pour 38 chrysalides inoculées, on a examiné 13 chrysalides et 5 papillons, issus de ce lot. Les 13 chrysalides ont été sacrifiées du 1er au 14e jour de l'inoculation. Elles étaient toutes positives au premier passage ; le deuxième passage a été positif 10 fois sur 12 (Tableau II).

Sur 5 papillons, sacrifiés du 10e au 15e jour, 3 ont donné un premier passage positif, non suivi du deuxième ; les 2 autres ont été négatifs. En effet chez les papillons on n'a pas réussi à mettre en évidence le virus d'une façon absolue (Tableau II).

Dans un autre essai, on a déposé du virus (0 cm³ 10) sur la surface de 10 chrysalides. Quatre ont été passées à la souris ; 3 sacrifiées du 1er au 5e jour, sont positives au premier et au deuxième passage, tandis qu'une autre (4e), sacrifiée au 9e jour, est négative (Tableau III).

Tableau II

N° Chrysalides	Jours	1er passage			2e passage		
		Maladie	Paralysie	Mort	Maladie	Paralysie	Mort
1	1	5/5	2/5	3/5	4/4	3/4	3/4
1	2	9/9	9/9	4/9			
1	3	4/4	—	1/4	4/4	4/4	3/4
1	4	1/4	1/4	1/4	4/4	3/4	2/4
2	5	10/10	2/10	8/10	4/4	3/4	2/4
1	6	3/4	2/4	2/4	4/4	4/4	3/4
1	7	4/4	3/4	1/4	4/4	3/4	3/4
1	8	4/4	4/4	3/4	4/4	4/4	2/4
1	9	3/4	3/4	3/4	0/4		nég.
1	10	4/4	4/4	1/4	4/4	4/4	4/4
1	11	4/4	1/4	3/4	0/4		nég.
1	14	4/4	—	4/4	4/4	2/4	4/4
N° papillons							
2	10	6/6	1/6	5/6	1/4		nég.
1	12	4/4	1/4	3/4	0/4		nég.
2	15	0/4	—	nég.			

Tableau III

N° Chrysalides	Jours	1er passage			2e passage		
		Maladie	Paralysie	Mort	Maladie	Paralysie	Mort
1	1	4/4	4/4	1/4	4/4	1/4	3/4
1	2	4/4	2/4	2/4	4/4	3/4	1/4
1	5	4/4	3/4	3/4	4/4	4/4	4/4
1	9	0/4		nég.			

Dans un troisième essai on a comparé le comportement du virus soit en le déposant sur la chrysalide soit en l'inoculant. On a traité 40 chrysalides, 20 par chaque groupe. On a passé à la souris 10 parmi les inoculées et 8 parmi les autres. Les chrysalides des deux groupes, sacrifiées au 3e et au 5e jour, ont donné un premier passage, les autres ont été négatives ou ont donné un résultat douteux. Il n'y a pas eu de différence de comportement entre les chrysalides injectées ou en contact avec le virus (Tableau IV).

Au cours d'autres essais on a réalisé un deuxième passage chrysalide-chrysalide. En partant de 2 chrysalides, sacrifiées au 5e jour après l'inoculation, et, qui s'étaient révélées positives par passage à la souris, on a inoculé 10 chrysalides : 5 sur 10 ont été éprouvées. Sacrifiées du 1er au 5e jour, elles ont été positives au premier et au deuxième passage (Tableau V).

Des œufs récoltés au 13e et au 15e jour de l'inoculation des chrysalides et des larves issues de ces œufs n'ont donné aucun passage positif.

TABLEAU IV

N° Chrysalides	Jours	1er passage		
		Maladie	Paralysie	Mort
		Chrysalides inoculées		
2	3	6/6		6/6
2	5	4/4	4/4	1/4
2	10	0/4		nég.
2	11	0/4		nég.
2 papillons	11	1/4		nég.
		Chrysalides où le virus a été déposé		
2	3	5/6	3/6	3/6
2	5	3/4	3/4	2/4
2	11	0/4		nég.
2 papillons	11	1/4		nég.

TABLEAU V

N° Chrysalides	Jours	1er passage			2e passage		
		Maladie	Paralysie	Mort	Maladie	Paralysie	Mort
1	1	4/4	3/4	3/4	3/4	1/4	3/4
1	2	4/4	3/4	2/4	4/4	2/4	3/4
1	3	3/4	3/4	2/4	2/4	2/4	3/4
1	4	4/4	4/4	2/4	1/4	1/4	2/4
1	5	4/4	—	4/4	4/4	2/4	4/4

Des chrysalides normales, non infectées, sont broyées et injectées à des souris ; 2 sur 18 meurent au 8e et au 9e jour sans aucun symptôme et les passages de ces souris n'ont déterminé aucune maladie.

Conclusions. — Le virus Columbia SK se garde 10 jours chez les adultes de *Tenebrio molitor* et chez les chrysalides de *Bombyx mori*.

On n'a pas observé une modification du pouvoir infectant pour la souris par passage par ces Arthropodes.

Laboratoires Scientifiques Pharmaceutiques Italiens
Milan.

ESSAIS SÉROLOGIQUES SUR LES RICKETTSIOSES CLASSIQUES ET LES NÉO-RICKETTSIOSES AU SOUDAN

Par Paul GIROUD, Robert PFISTER, Francis ROGER et Nicole DUMAS (*)

Dans une note précédente, nous avons rapporté les résultats donnés par des sérums humains et animaux prélevés en Haute-Volta, région de Bobo-Dioulasso. Les examens avaient été pratiqués vis-à-vis des antigènes épidémique, murin, boutonneux et fièvre Q. Des taux variables avaient été recherchés. Pour le premier essai suivant poursuivi au Soudan, dans la région de Bamako, nous n'avons utilisé qu'un seul taux sans faire intervenir la notion quantitative.

Pour 135 sérums d'Africains sans profession particulière et n'ayant pas de symptômes de maladie, trois réagissent sur l'épidémique, un sur le murin, 12 sur la boutonneuse et un sur la fièvre Q.

Pour 26 Africains, bergers ou bouchers, 3 réagissent sur l'épidémique, aucun sur le murin, 4 sur la fièvre boutonneuse, aucun sur la fièvre Q.

L'antigène le plus fréquemment en cause est donc l'antigène boutonneux, mais il n'est pas non plus douteux que la fièvre Q existe dans cette région. Aussi, si l'on prend maintenant le sérum de 7 Européens malades, on constate qu'un réagit sur l'épidémique, aucun sur le murin, 2 sur la boutonneuse et 1 sur la fièvre Q.

Ces constatations doivent représenter le pourcentage vrai de ces types d'infections, puisqu'il s'agit là de sujets transplantés dans un

(*) Séance du 8 juin 1955.

lieu nouveau où ils sont mis en contact avec des antigènes différents de ceux auxquels ils étaient habitués par leur naissance.

Si l'on étudie alors le comportement des animaux domestiques, on constate que sur 5 sérums de bovin, un réagit sur l'épidémique aucun sur le murin, 2 sur la boutonneuse et aucun sur la fièvre Q.

Sur 17 ovins, 3 réagissent sur l'épidémique, aucun sur le murin, 5 sur la boutonneuse et 3 sur la fièvre Q.

Ces constatations, analogues à celles que nous avons déjà faites pour la Haute-Volta, nous ont amené à rechercher non plus les réactions de tous les antigènes rickettsiens, mais les réactions vis-à-vis de rickettsioses plus spécialement animales et pouvant passer de l'animal à l'homme, l'infection burnétienne et l'infection néo-rickettsienne.

Cette dernière terminologie représente pour nous une simplification et indique qu'il s'agit de germes à la limite des rickettsies, à côté du groupe de la psittacose.

Sur 19 Européens malades, 2 ont certainement fait des infections burnétiennes et un autre n'est que très légèrement positif sur l'antigène néo-rickettsien. Sur 10 bergers africains, aucun n'est positif ni sur *Rickettsia burneti*, ni sur l'antigène néo-rickettsien. Ce fait, qui semble paradoxal, représente pour nous l'indication que ces sujets en contact permanent avec les souches virulentes sont loin de l'infection primitive qui leur a conféré l'immunité. Sur 25 Africains venant du Point G, de Kayes, de la Base de Bamako, aucun n'est positif sur *Rickettsia burneti*, un est positif vis-à-vis d'un antigène néo-rickettsien.

C'est bien le contact avec les animaux, leurs poussières ou leurs liquides, leurs tiques, qui confère ces comportements sérologiques. Sur 16 bovins, aucun n'est positif sur la fièvre Q ainsi que sur les néo-rickettsies, mais sur 9 caprins, 2 sont positifs sur la fièvre Q et aucun sur les néo-rickettsies. Sur 33 ovins, aucun n'est positif sur *Ricketisia burneti*, mais 4 le sont vis-à-vis des néo-rickettsies.

Tableau I

	Nombre de cas	TH	TM	B	Q
Européens malades	7	1	0	2	1
Africains sans professions particulières	135	3	1	12	1
Africains bergers ou bouchers	26	3	0	4	0
Bœufs	5	1	0	2	0
Moutons	17	3	0	5	3

Tableau II

	Nombre de cas	Q	N. R.
Européens	19	2	0
Africains bergers	10	0	0
Africains sans professions particulières	23	0	1
Bovins	16	0	0
Caprins	9	2	0
Ovins	23	0	4

En conclusion. — Sur 300 sérums examinés, on constate des réactions positives vis-à-vis de divers antigènes et tout particulièrement l'antigène *Rickettsia burneti*, l'antigène boutonneux et l'antigène néo-rickettsien.

Institut Pasteur
Service des Rickettsioses.

AU SUJET DES INFECTIONS VARICELLIFORMES D'ORIGINE RICKETTSIENNE

Par Paul Le Gac, Paul Giroud, Francis Roger et Nicole Dumas (*)

Au cours de nos prospections en Afrique équatoriale en 1952, nous avions à trois reprises attiré l'attention sur les réactions positives, vis-à-vis des antigènes rickettsiens, observées chez des sujets présentant un syndrome pseudo-varicelleux, et rapporté, en outre, le comportement sérologique de cobayes injectés avec le sang des malades présentant ces réactions.

L'épidémie observée à Batangafo (Oubangui-Chari) semblait bien en rapport avec une affection trouvant son origine chez les rongeurs. Nous avions signalé le fait que non seulement ces sujets réagissaient vis-à-vis de *Rickettsia acari* mais aussi sur *Rickettsia burneti* (P. Le Gac, P. Giroud, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, **44**, 413 ; P. Le Gac, P. Giroud, A. Le Hénaff et G. Baup, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, **45**, 19).

Nous n'avions pas envisagé à ce moment-là le fait que *Rickettsia burneti* pouvait provoquer une réaction varicelliforme. Cette possibilité se justifiait dans une certaine mesure puisque nous avions vu que l'infection burnétienne, pseudo-grippale en Australie, de

(*) Séance du 11 mai 1955.

type pulmonaire en Amérique, pouvait se comporter aussi bien en Europe qu'en Afrique sous une forme exanthématique.

Les cas que nous allons rapporter ont été observés dans l'Oubangui, deux d'entre eux à proximité de M'Baiki, le troisième dans un faubourg de Bangui. Le retard apporté à la publication de ces observations a permis non seulement de pratiquer l'examen des sérums vis-à-vis des rickettsies vraies (antigène épidémique, murin, groupe boutonneux pourpré, fièvre Q mais aussi vis-à-vis des antigènes néo-rickettsiens).

Observation I. — En janvier 1952, Kokoa Antoine, 25 ans, fait une fièvre de 3 jours oscillant entre 39° et 38°. Il présente une éruption de varicelle typique. Son sérum examiné au 12e jour se montre négatif vis-à-vis des antigènes épidémique, murin et boutonneux. Il agglutine très légèrement *Rickettsia burneti*, mais fixe très nettement *Rickettsia acari*.

En agglutination et en fixation du complément, ce sérum se montre négatif sur les antigènes néo-rickettsiens X.14 et V.14. Par contre, les réactions se révèlent faiblement positives vis-à-vis de l'antigène pulmonaire perroquet T.13.

Observation II. — Sopiakua, 35 ans. Température 38° pendant trois jours. Eruption varicelleuse classique. Le sérum de cet Africain examiné au 10e jour se montre positif sur les antigènes épidémique et boutonneux, et négatif sur les antigènes murin et fièvre Q.

En agglutination comme en fixation du complément, ce sérum se montre négatif vis-à-vis des antigènes néo-rickettsiens.

Cependant, bien que la réaction se montre positive avec le groupe boutonneux pourpré, elle persiste à se montrer négative vis-à-vis de *Rickettsia acari*.

Observation III. — Clé..., 30 ans, européen résidant à proximité de Bangui. Son métier de transporteur le met dans l'obligation de sortir très fréquemment en brousse et multiplie ainsi les causes de contamination. Depuis plusieurs jours il présente une fièvre élevée s'accompagnant de nausées et de vomissements — et accuse une céphalée rétro-oculaire intense. A ces symptômes s'ajoutent des algies généralisées, membres, thorax, nuque, coïncidant avec l'apparition d'une éruption varicelliforme.

Cette éruption débute par une vésicule à liquide clair siégeant sous le menton, vésicule non ombiliquée se recouvrant d'une croûtelle noirâtre qui s'était détachée, laisse apparaître une ulcération dont les bords ne sont pas surélevés et présentent un liseré de teinte jaunâtre. Cette ulcération représente le premier élément de l'éruption bientôt suivi par l'éclosion de vésicules généralisées à tous les téguments y compris la face qui présente de ce fait une apparence de masque léonin. Le sang de ce malade prélevé au 3e jour de la maladie est inoculé par voie péritonéale au cobaye et à la souris blanche. Les 5 souris inoculées ne présentent pas de réactions bien nettes. Deux cobayes meurent au 5e jour à leur arrivée par avion à Paris. Le troisième cobaye (412) sacrifié au 13e jour présente un peu d'exsudat de la vaginale. Les frottis montrent

la présence d'énormes cellules réticulaires avec inclusions ressemblant aux grandes formes de la psittacose.

Le sérum de ce sujet, présentant apparemment une infection de ce groupe, prélevé un mois après la chute de température, se montre absolument négatif vis-à-vis des différents antigènes rickettsiens et néo-rickettsiens.

Ces constatations n'en demeurent pas moins très intéressantes car elles nous montrent que, tant chez l'Européen que chez l'Africain, on peut voir des affections de type vésiculeux réagissant sur des antigènes divers.

Il devient donc nécessaire de reprendre l'étude du groupe des éruptions varicelliformes en ne se tenant plus uniquement aux affections ayant pour agent pathogène *Rickettsia acari*.

Les étiologies des affections varicelliformes sont vraisemblablement nombreuses et il importe de poursuivre les recherches dans ce sens pour arriver à les déterminer (*).

Institut Pasteur
Service des Rickettsioses.

UNE PETITE ÉPIDÉMIE DE FIÈVRE Q OBSERVÉE A BORD DE NAVIRES DE LA MARINE NATIONALE A SAÏGON

Par P. QUINTIN, L. CHAMBON et P. DESNUES (**)

La fièvre Q n'a jusqu'ici jamais été signalée au Vietnam et les infiltrats labiles non tuberculeux des poumons observés dans les équipages de la Marine Nationale au cours d'examens radioscopiques systématiques sont généralement rapportés au parasitisme intestinal intense qui sévit dans cette partie du monde.

Cependant un membre de l'équipage de la *Foudre*, examiné en décembre 1953, présentait des opacités flous des bases ; il avait fait 10 jours avant un épisode infectieux accompagné de troubles fonctionnels pulmonaires.

L'un de nous évoqua le diagnostic de fièvre Q. Ce diagnostic ne peut être confirmé que 8 mois après par une micro-agglutination de *Rickettsia burneti* positive au 1/40.

Après l'observation de quelques cas isolés, c'est entre le 15 juin et le 6 juillet 1954, que nous eûmes l'occasion d'examiner 25 malades

(*) Nous remercions les docteurs Lemaigre et Rouby de leur collaboration.
(**) Séance du 11 mai 1955.

atteints d'infiltrats pulmonaires labiles accompagnés de réactions sérologiques positives pour la fièvre Q. Il est vraisemblable qu'il y en eut d'autres non dépistés. 12 de ces malades provenaient du *Montcalm*, 3 de l'Unité Marine Saïgon et les autres de bâtiments stationnés dans le port militaire. Il est à remarquer que le *Montcalm* était arrivé de France depuis quelques jours seulement.

I. — Etude clinique

Depuis les premières observations d'états fébriles pseudo-grippaux rapportées par les auteurs australiens, de nombreuses formes cliniques de la fièvre Q ont été décrites et le polymorphisme de la maladie est apparu évident avec ses formes pulmonaires, méningo-encéphalitiques, cutanées et inapparentes.

Les cas que nous avons observés ne comportent que des formes pulmonaires, ce qui est la règle au cours des épidémies [Garin (1)]. Elles ont pris trois aspects différents.

1) *Formes avec signes généraux et fonctionnels importants : 5 cas.*

Le début est brutal avec élévation thermique autour de 40°, accompagnée de frissons, de sueurs, de céphalées fronto-orbitaires très violentes, de courbatures et d'une asthénie particulièrement marquée. En même temps s'installent des signes fonctionnels pulmonaires : point de côté thoracique, dyspnée, cyanose dans un cas, toux fréquente, quinteuse, accompagnée d'une expectoration mucopurulente peu abondante. L'examen révèle des signes de condensation peu étendue dans un cas, massive dans un autre, des signes de bronchite ou de bronchiolite dans deux cas ; il est négatif pour un malade. La température persiste de 3 à 8 jours. Sa chute peut être brutale ou se faire en lysis ; elle s'accompagne de la disparition des autres signes à l'exception de l'asthénie qui persiste quelques jours.

Il n'a été observé ni érythème, ni signes méningés, ni splénomégalie. Il n'y a eu ni rechute ni complication.

2) *Formes avec signes généraux et fonctionnels peu marqués : 11 cas.*

Pour deux malades seulement l'évolution a été totalement apyrétique ; pour tous les autres une élévation thermique entre 37°5 et 38°5 s'est manifestée pendant 2 à 6 jours, accompagnée de céphalées

minimes et d'une asthénie très caractéristique. Nous avons souvent observé des points de côté, de la dyspnée ou une gêne respiratoire mal définie par les malades. Des signes en foyers sont apparus dans un cas ; pour les autres il s'agit seulement de bronchite ou de bronchiolite plus ou moins étendue. La toux est quinteuse et peu productive.

3) *Formes d'expression uniquement radiologique : 8 cas.*

Ainsi que le soulignent Brocard et Laplanche (2), ces formes ambulatoires sont fréquentes dans les collectivités où l'on a la notion d'une épidémie en cours. Elles ne sont découvertes que par un examen radiographique systématique.

II. — Signes radiologiques

Les examens radiologiques montrèrent des images très variées d'infiltrats dont le caractère commun fut d'être très labiles et de disparaître totalement en 15 à 26 jours.

Les densifications étaient en général multiples (14 cas), souvent de types différents et siégeaient de préférence aux bases (10 cas) ; quelquefois elles occupaient par plages tous les champs pulmonaires (4 cas) ; pour 3 malades il s'est agi d'infiltrations sous-claviculaires reliées aux hiles, donnant un aspect en raquette qui évoquait la tuberculose.

Le plus souvent en nappe, peu denses, laissant deviner la trame, ces infiltrats se présentèrent plus rarement sous forme d'une opacité dense et massive (1 cas), d'images nodulaires (6 cas) ou pseudo-cavitaires (3 cas). L'aspect classique « en verre dépoli » fut observé chez 10 malades.

La discordance entre les signes cliniques et les signes radiologiques fut fréquente.

III. — Examens de laboratoire

Nous avons pratiqué des réactions de micro-agglutination de rickettsies sur lame suivant la technique de P. Giroud (3) avec des suspensions de *R. prowazeki*, *mooseri* et *burneti* provenant de l'Institut Pasteur et des Commonwealth Serums Laboratories de Melbourne.

Des intradermo-réactions ont été faites pour 19 malades par le Médecin Colonel Le Gac.

Les résultats de ces examens sont indiqués sur le tableau I.

Malades	Unités (*)	Signes gén. et fonctionnels (**)	Signes radiol. (***)	Séro-diagnostics (****)	I. D. R. (****)
1	*Montcalm* (30)	±	++	1/20 (13)	N
2	»	+++	++	1/80 (10)	N (20)
3	»	++	++	1/80 (15)	N (21)
4	»	±	++	1/40	N
5	»	++	++	1/80 (11)	N (20)
6	»	++	+++	1/160 (10)	N (18)
7	»	+	+++	1/640 (15)	P (20)
8	»	++	++	1/20 (10)	N (20)
9	»	++	++	1/40 (12)	P (20)
10	»	++	++	1/160 (11)	N (23)
11	»	±	+	1/40	N
12	»	±	+	1/40x	N
13	*Cheliff* (30)	++	+++	+ 1/160 (60)	—
14	» (60)	++	+	+ 1/40x (30)	N (40)
15	» (60)	++	+	+ 1/160x (10)	—
16	*Vulcain* (2 ans)	+++	+++	+ 1/40 (10)	—
17	» (90)	±	+	+ 1/40	P
18	*E. M. T. B R.* (1 an)	+++	++	+ 1/40 (10)	N (20)
19	*F. M. E. O.*	±	+	+ 1/80x	—
20	» (70)	++	++	+ 1/160x (28)	—
21	*Dominé* (210)	+	+	+ 1/40 (10)	N (15)
22	*Vire* (210)	++	+	+ 1/80x (38)	N (42)
23	*L. S. M.* (150)	++	+	N (4)	N (33)
24	*Colo* (90)	+	+	+ 1/80x	N
25	*Aromanches* (30)	±	+	+ 1/40	—

(*) Temps écoulé depuis le départ de France.
(**) ± : pas d'expression clinique.
(***) + : infiltrat unique.
(****) Temps écoulé depuis le début de la maladie.
x Antigène des Commonwealth Serums Laboratories.

Nous n'avons pas trouvé d'agglutinations concomitantes pour *R. burneti* d'une part et *R. prowazeki* ou *mooseri* d'autre part. De même une étude antérieure a montré que les malades atteints par la fièvre exanthématique urbaine de Saïgon, décrite par Cluzel (4) et appartenant vraisemblablement au groupe boutonneux, présentent des réactions négatives pour la fièvre Q [Fournier (5)].

Avec l'antigène de l'Institut Pasteur une agglutination positive à 1/40 a une valeur diagnostique certaine, mais le taux de 1/20 a une valeur relative dans un milieu épidémique quand on pratique le séro-diagnostic sur des sérums précoces de malades présentant des signes en faveur de la fièvre Q.

L'intradermo-réaction n'a été positive que pour 3 malades ; ces résultats correspondent à ce que l'on sait de cette réaction qui est irrégulièrement et tardivement positive [Giroud (6)].

Dans un but de contrôle, nous avons adressé le sérum des malades au service des Rickettsioses de l'Institut Pasteur. Le séro-diagnostic

n'a été trouvé positif que pour 5 d'entre eux, mais la réaction a été pratiquée 9 semaines après les prélèvements de sang. Le docteur P. Giroud (7) avait déjà antérieurement constaté cette négativation de la réaction d'agglutination de *Rickettsia burneti* après vieillissement des sérums.

IV. — Origine de l'épidémie

Elle est difficile à déterminer d'une façon précise.

Le premier cas à bord du *Montcalm* s'est déclaré 23 jours seulement après le départ de France et 3 jours après l'arrivée à Saïgon chez un marin venant de Nancy où il a résidé dans sa famille dont plusieurs membres travaillent dans les hôpitaux de la ville.

Mais nous avons vu qu'un diagnostic rétrospectif permet de situer l'apparition de la fièvre Q plusieurs mois avant chez un marin de *la Foudre*.

Parmi les autres navires qui eurent des malades à bord, l'un venait des U.S.A. après escale à Hawaï et à Guam, les autres ont servi au transport de bétail et de troupes le long des côtes de l'Indochine.

V. — Conclusion et résumé

Nous décrivons pour la première fois au Vietnam une épidémie de fièvre Q à forme pulmonaire qui a sévi à Saïgon dans les équipages de la Marine Nationale et dont l'origine demeure indéterminée.

Hôpital Francis-Garnier
et Institut Pasteur de Saïgon.

Bibliographie

1. Garin. — *J. Méd. de Lyon*, 1951, 744, 1.
2. Brocard et Laplanche. — *La Rev. du Prat.*, 1954, 4, 1463.
3. Giroud (P.) et Gaulon (M.). — *Sem. des Hôp.*, 1953, 14, 699.
4. Cluzel (P.) et Roux. — *Rev. de Méd. Nav.*, 1953, 8, 151.
5. Fournier (J.). — Rapport sur le fonct. tech. de l'Inst. Past. de Saïgon, IFOM, 1953, 85.
6. Giroud (P.), Le Gac (P.), Jadin (J.) et Gaillard (H.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, 55, 640.
7. Giroud (P.). — Communication personnelle.

LES CHÈVRES GUINÉENNES DE L'OUBANGUI, HOTES HABITUELS DE LA CASE AFRICAINE, RÉAGISSENT AUX ANTIGÈNES DES NÉO-RICKETTSIES

Par Paul GIROUD, Paul Le GAC, Francis ROGER et Nicole DUMAS (*)

L'étude des rickettsioses en Oubangui-Chari nous avait permis en 1952 d'observer, au cours de nos prospections dans la région de l'Ouham, un certain nombre d'affections de nature indéterminée, évoluant tantôt sous la forme sporadique, tantôt par bouffées épidémiques et frappant aussi bien l'Européen que l'Africain.

L'année suivante nous permettait d'étudier les sérums de sujets résidant au Tchad, région limitrophe de l'Ouham. Ces sérums provenaient d'Africains ayant présenté des affections exanthématiques dont l'exanthème constituait la seule manifestation de la maladie, des hyperthermies essentielles, des syndromes pulmonaires ou méningés (1), c'est-à-dire l'ensemble des tableaux cliniques observés les années précédentes dans l'Ouham.

Or, comme les malades de l'Oubangui, ceux du Tchad présentaient des sérums qui réagissaient non seulement aux antigènes du groupe boutonneux pourpré, mais également à des antigènes proches de la psittacose.

Des recherches entreprises sur les animaux domestiques du Tchad, réservoirs de virus éventuels, ont montré que sur neuf chèvres, une réagissait très fortement vis-à-vis de l'antigène T.13, deux réagissaient très nettement et deux autres faiblement (2).

Partant de ces données, nous nous sommes demandé si dans l'Oubangui comme au Tchad les caprins, commensaux habituels de la case africaine, ne réagiraient pas également vis-à-vis des antigènes néo-rickettsiens.

Ces recherches nous ont montré que sur 14 cabris, six réagissaient plus ou moins intensément vis-à-vis d'un antigène pulmonaire souris de la maladie des perroquets ; trois réagissaient légèrement vis-à-vis d'un antigène pulmonaire souris isolé du sang d'un enfant présentant un exanthème ; trois réagissaient faiblement vis-à-vis d'un antigène pulmonaire souris provenant d'une encéphalomyocardite de l'homme.

Les conclusions qui découlent de ces observations peuvent se résumer ainsi : la chèvre guinéenne de l'Oubangui, commensal habituel de la case africaine, est le témoin ou le réservoir possible

(*) Séance du 11 mai 1955.

d'infections néo-rickettsiennes dont nous avons déjà montré l'importance chez l'homme (3).

Institut Pasteur.
Service des Rickettsioses.

Bibliographie

(1) Giroud (P.), Roger (F.), Dartois (N.) et Vouilloux (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, 47, 46.
(2) Giroud (P.), Roger (F.), Dumas (N.), Vouilloux (P.) et Sacquet (E.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, 47, 644.
(3) Giroud (P.), Le Gac (P.), Roger (F.) et Dartois (N.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1953, 237, 1576.

DO SPIROCHAETES HAVE A NEGATIVE PHASE IN LICE?

BY R. B. HEISCH (*)

It was first shown by Nicolle *et al.* (1912) (10), while studying the behaviour of a North African strain of *S. recurrentis* in lice, that spirochaetes disappeared from the stomach 24 hours after an infective feed, and were not seen again until the 6th or 8th day when they began to appear in the body-cavity fluids. This negative interval, which is really an incubation period, has been termed the negative phase. Later Sergent and Foley (1914) (11) demonstrated that lice were infective during the negative phase, and suggested that the organisms were present in an invisible form. Recent work (Baltazard *et al.* 1947 (4), Heisch and Garnham, 1948 (7), Boiron *et al.* 1948 (2), 1949 (3)) has shown that certain tick-borne spirochaetes also infect lice and exhibit a negative phase.

The purpose of this note is to show that the negative phase as defined above does not exist, spirochaetes being present throughout the cycle in the louse, their apparent absence being due to an error of technique which has persisted for many years. In the past, infected lice were usually examined for spirochaetes, after being smeared on slides and stained with Giemsa or Leishman. A much better method, first employed in Kenya in 1951, is to examine the haemocoelic fluid; this is done by punturing or cutting off the leg of a newly-fed louse under the dissecting microscope, allowing the drop of clear fluid which exudes to dry, and then staining it with Giemsa after fixing in methyl alcohol. After an infective feed, spirochaetes can usually be seen in the stained drop of fluid from

(*) Séance du 8 juin 1955.

the second day onwards; sometimes even earlier. On several occasions, lice, the haemocoelic fluid of which swarmed with spirochaetes, were found to be negative or to contain very few organisms, when examined after being smeared on slides and stained in the usual way. The gastric and intestinal juices of lice evidently exert a lytic action and destroy the spirochaetes unless they are present in very large numbers. Adler and Ashbel (1942) (1) examined the haemocoelic fluid while studying the behaviour of *S. persica* in lice, but unfortunately they were dealing with a strain which is very refractory for the louse, and so the superiority of the technique was not apparent. Mooser and Weyer (1954) (9) also examined the haemocoelic fluid during experiments with *S. duttoni* and lice ; their methods included decapitating insects as well as cutting off a leg.

Recently, while a temporary fellow of the World Health Organisation, I had a further opportunity of studying the problem in the Pasteur Institute, Téhéran. The work, which was greatly facilitated by the kindness of the Director, Dr. Baltazard, who placed a number of strains of spirochaetes at my disposal, was carried out in collaboration with two of his colleagues, and detailed results will be published later.

It was found that drops of haemocoelic fluid from lice, examined daily after being fed on mice infected with strains of *S. duttoni* and *S. microti*, contained scanty spirochaetes during the so called negative phase, but that there was a marked increase in output between the 6th and 8th days spirochaetes suddenly appearing in large numbers in the body fluids. This confirms the view that there is a cycle of development in the louse. If the infection in the mouse, on which the lice were fed, was very heavy, the cycle was masked, numerous spirochaetes appearing in the haemocoelic fluid as early as the second day, and persisting throughout the cycle. The results show that although spirochaetes have no true negative phase in lice, there is a period in the cycle when they are usually very scanty ; it appears that this is really an incubation period and I propose to call it the *pseudonegative phase*. Although most workers have failed to see spirochaetes in lice during the *pseudonegative phase*, there are some exceptions. Thus Wolman and Wolman (1945) (12) in Abyssinia, and Chung and Feng (1936) (5) in China, while working with indigenous louse-borne strains, found that at no time during the cycle in the louse did spirochaetes disappear, and that they could actually be found daily in a proportion of the insects. Garnham *et al* (1947) (6) have even divided louse-borne spirochaetes into those which exhibit a negative phase (Europe, North-Africa, and Kenya), and those which

do not (Abyssinia and China). This classification may be invalid, as it is based on the assumption, that with certain strains there is a period in the cycle when visible spirochaetes are absent from the louse. Such a negative period probably does not exist, but final judgement must be withheld until a North African or European strain of *S. recurrentis* has been tested in lice ; examination of the haemocoelic fluid during the incubation period will probably reveal the presence of spirochaetes in small numbers.

Recent work (Heisch, 1954) (8) has shown, that from the 6th day onwards, curious granular bodies and spirochaetes appear in the disseminated nephrocytes in a proportion of infected lice, and it is not yet known whether this represents a developmental or destructive process. Can the explosive increase in spirochaetes, which terminates the *pseudonegative phase*, be the result of development in the cells? In an experiment with *S. hispanica*, which is known to infect lice with difficulty, scanty spirochaetes were seen in the haemocoelic fluid for a few days after an infective feed, and then died out; there was no explosive increase between the 6th and 8th days, development apparently being restricted to the *pseudonegative phase*. Was the cycle abbreviated because there was no development in the nephrocytes?

It is evident that although certain spirochaetes have a well defined cycle in the louse, this is rather different than formerly supposed. The role of the nephrocytes is still obscure, and for the time being they should be considered as probably acting in a phacocytic capacity rather than being concerned in the evolution of spirochaetes (*).

Division of Insect-Borne Diseases,
Medical Research Laboratory, Nairobi.

Résumé

En cette note l'auteur se propose de montrer qu'il n'existe pas de période négative dans le développement des spirochètes récurrents chez le pou, l'existence de cette phase négative classique serait due à une erreur de technique qui a persisté de nombreuses années. Si l'on prélève, au niveau de la section d'une patte, une goutte du liquide hémocœlique sur un pou infecté, on constate la présence de spirochètes dont le nombre est fonction de ceux qui

(*) *Acknowledgements.* — I have to thank the Director of Medical Services, Kenya, for permission to publish this paper. I am also much indebted to the World Health Organisation, and to Dr. Baltazard and his colleagues for their help and co-operation in Téhéran. Mr. A. E. C. Harvey of this Division also helped with the original experiments in Nairobi.

ont été ingérés lors du repas infectant, mais il existe toujours des spirochètes. Par contre, si l'on fait avec le même pou les frottis habituels, les sucs gastriques ou intestinaux de l'insecte exercent une action lytique et détruisent la plupart des spirochètes, rendant l'examen négatif s'ils sont peu nombreux. Cette période où les spirochètes sont rares et qui précède celle où leur nombre atteint son acmé (6e au 8e jour), *H.* l'appelle « phase pseudo-négative ». L'auteur enfin a constaté, au cours de cette phase, dans les néphrocytes des poux infectés, l'existence de granules particuliers dans lesquels on serait tenté de voir un stade d'évolution des spirochètes et qui expliqueraient leur multiplication rapide mais, que *H.*, représenteraient plutôt un produit de leur phagocytose.

Références

(1) Adler (S.) and Ashbel (R.). — The behaviour of *Spirochæta persica* in *Pediculus humanus*. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1942, **36**, 83-96.

(2) Boiron (H.), Koerber (R.) et Carronier (Mlle B.). — A propos d'un cas de fièvre récurrente hispano-africaine importée à Dakar. Transmission de *Spirochæta hispanica* par l'ornithodore et par le pou. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 81-89.

(3) Boiron (H.). — Transmission par le pou de *S. duttoni*, var. *crociduræ*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, **42**, 91-93.

(4) Baltazard (M.), Mofidi (C.) et Bahmanyar (M.). — Fièvres récurrentes transmises à la fois par ornithodores et par poux. *Annales Institut Pasteur*, 1947, **73**, 1066-1071.

(5) Chung (H. L.) and Feng (L. C.). — Studies in the development of *Spirochæta recurrentis* in the body louse. A preliminary report. *Chin. med. J.*, 1936, **50**, 1181.

(6) Garnham (P. C. C.), Davies (C. W.), Heisch (R. B.) and Timms (G. L.). — An epidemic of louse-borne relapsing fever in Kenya. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1947, **41**, 141.

(7) Heisch (R. B.) and Garnham (P. C. C.). — The transmission of *Spirochæta duttoni* Novy and Knapp by *Pediculus humanus corporis* de Geer. *Parasitology*, 1948, **38**, 247.

(8) Heisch (R. B.). — On the presence of intracellular granules in lice infected with *Spirochæta duttoni*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1955, **49**, 92.

(9) Mooser (H.) and Weyer (F.). — Kunstliche infektion von läusen mit *Borrelia duttoni*. *Zeitschr. f. Tropenmed. u. Parasit.*, 1954, **5**, 29.

(10) Nicolle (C.), Blaizot (L.) et Conseil. — Conditions de transmission de la fièvre récurrente par le pou. *C. R. Acad. Sci.*, 1912, **155**, 481.

(11) Sergent (E.) et Foley (H.). — De la période de latence chez le pou infecté de fièvre récurrente. *Compt. Rend. Acad. Sciences*, 1914, **159**, 119.

(12) Wolman (M.) and Wolman (B.). — Studies in the biological properties of *Spirochæta recurrentis* in the Ethiopian high plateau. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1945, **39**, 82.

RECHERCHE DES IMMOBILISINES ANTITRÉPONÉMIQUES DANS LES SPIROCHÉTOSES AUTRES QUE LES TRÉPONÉMATOSES

Par J. RANQUE, R. DEPIEDS et R. M. NICOLI (*)

Montestruc affirme que les fausses réactions sérologiques de la syphilis sont la règle au cours des maladies dues à un microorganisme voisin de *Treponema pallidum*. Parmi ces réactions dites « syphiloïdes », on peut ranger les tréponématoses autres que la syphilis et peut-être d'autres spirochétoses. Il paraît excessif d'y incorporer les leishmanioses et les trypanosomiases qui sont biologiquement beaucoup plus éloignées et qui, à notre avis, n'occasionnent que très rarement des fausses sérologies.

Nous avons voulu savoir si une infestation par des spirochètes autres que les tréponèmes était capable de faire apparaître des immobilisines antitréponémiques.

Aussi avons-nous pratiqué un certain nombre d'épreuves d'immobilisation des tréponèmes (*T. pallidum* souche Nichols) sur des sérums provenant de sujets ou d'animaux infestés par des spirochètes de fièvre récurrente, des leptospires ou par l'association fusospirochétienne de Vincent.

1° *Spirochètes récurrents.*

Dans un article paru dans la *Presse Médicale* du 24 septembre 1952, C. Levaditi et ses collaborateurs citent un cas de spirochétose récurrente avec sérologie classique dissociée (B.-W. —, floculation +) et test de Nelson négatif.

Nous-même avons pratiqué des épreuves d'immobilisation sur les sérums de deux sujets infestés par *Borrelia hispanica*, nous avons enregistré les taux suivants : I. S. : 2 o/o, I. S. : 4 o/o indiquant donc des résultats négatifs ; un de ces deux sérums présentait un Kahn douteux.

Nous avons complété cette expérience clinique relativement restreinte par l'étude du comportement sérologique de cobayes infestés par *B. hispanica* (souche Langeron) (**). Nous avons dû

(*) Séance du 11 mai 1955.

(**) Nous remercions le docteur Colas-Belcour qui nous a obligeamment communiqué cette souche.

d'abord stabiliser la virulence de cette souche en effectuant plusieurs passages sang-péritoine avec de très faibles quantités de produit pathologique (une goutte de sang avec un spirochète par champ en goutte épaisse).

Nous avons pu ainsi obtenir des survies moyennes de 13 jours.

Les sérums de 21 cobayes examinés 10 jours après l'apparition de spirochètes dans le sang donnaient le taux d'immobilisation spécifique suivant :

8 o/o, 0 o/o, 9 o/o, 9 o/o, 0 o/o, 4 o/o, 6 o/o, 8 o/o, 1 o/o, 0 o/o, 6 o/o, 5 o/o, 11 o/o, 5 o/o, 4 o/o, 7 o/o, 0 o/o, 2 o/o, 3 o/o, 7 o/o, 3 o/o.

Ces chiffres traduisent tous des résultats négatifs.

2° *Leptospiroses.*

Les sérums de deux malades atteints de leptospirose contractée en Camargue nous ont été adressés pour T. P. I. Les réponses sont négatives (I. S. : 2 o/o, I. S. : 0 o/o).

Notre collègue et ami, le docteur Roux, Assistant de Bactériologie à la Faculté de Montpellier, avec lequel nous travaillons en très étroite liaison nous a communiqué les résultats suivants se rapportant à 8 cas :

— B.-W. négatif : Nelson négatif 5.

— Sérologie classique dissociée : Nelson négatif 2.

— B.-W. positif : Nelson positif 1.

Le dernier cas concernait un syphilitique avéré.

3° *Association fusospirochétienne de Vincent.*

Il semble que l'association fusospirochétienne de Vincent puisse parfois entraîner une modification de la sérologie syphilitique classique. Ce fait complique le diagnostic qui se pose souvent entre lésion pianique ou syphilitique et ulcère phagédénique.

L'origine de cette fausse positivité peut être rattachée soit à la présence du spirochète de Vincent, soit, selon l'opinion de Montestruc ou de Sautet, à une modification humorale en rapport avec un syndrome de dénutrition avancée, comme on en voit souvent au cours de telles affections.

Sur 9 sérums provenant de sujets atteints d'ulcères phagédéniques des pays chauds, nous n'avons trouvé qu'un seul T. P. I. positif (I. S. : 85 o/o).

Sur 8 cas d'angine de Vincent, 2 résultats positifs au T. P. I. et à la sérologie classique ont été enregistrés.

Le premier cas concernait une petite fille de 8 ans qui présentait une sérologie classique oscillante découverte en Algérie deux ans auparavant à l'occasion d'une ulcération de l'amygdale étiquetée angine de Vincent. Le T. P. I. pratiqué à titre de contrôle montre une immobilisation spécifique à 58 o/o.

Le second concerne un donneur de sang examiné périodiquement et toujours négatif dont la sérologie vira à la suite d'une angine de Vincent. Le test de Nelson par deux fois confirma cette positivité (I. S. : 85 o/o et I. S. : 88 o/o). Dans le doute, ces deux derniers malades furent soumis à un traitement antisyphilitique.

En conclusion, il ne semble pas que l'infestation par des spirochètes appartenant aux genres *Borrelia* et *Leptospira* soit susceptible de provoquer l'apparition d'immobilisines antitréponémiques. Il est plus délicat de se prononcer à ce sujet dans le cas d'une association fusospirochétienne de Vincent. Les bases expérimentales font défaut et les critères cliniques qui séparent syphilis et ulcérations phagédéniques sont souvent trop fragiles.

Laboratoire de Parasitologie
Faculté de Médecine Marseille.

Bibliographie

Levaditi (C.). — Le Test de Nelson. *Presse Médicale*, 24 septembre 1952.

Montestruc (E.). — L'équilibre protéique du sérum sanguin chez les porteurs d'ulcères phagédéniques dans les pays chauds. *Bull. Soc. Path. Exot.*, octobre 1951, 531.

Montestruc (E.), Blache (R.) et Laborde (R.). — Les fausses réactions sérologiques de la syphilis à la Martinique. *Bulletin de Dermatologie et Syphiligraphie*, 1951.

Ranque (J.), Gallais (P.), Depieds (R.) et Moignoux (J. B.). — Intérêt du test de Nelson en milieu tropical. Vol. *3e colloque filiale marseillaise Soc. Française de Dermatologie et Syphiligraphie*, octobre 1952.
Le T. P. I. test de Nelson-Mayer, Masson éditeur, 1953, 171-220.

Roux. — Communication orale.

Sautet (J.). — Fréquence et cause de fausses réactions sérologiques positives à la syphilis en pays tropical. *Revue du Service de Santé de La Guadeloupe*, 1951, n° 2, 55.

RÉAGINES ET IMMOBILISINES ANTITRÉPONÉMIQUES SONT-ELLES ÉLABORÉES AU COURS DES TRYPANOSOMIASES SPONTANÉES OU EXPÉRIMENTALES

Par J. RANQUE, R. DEPIEDS et J. M. PHILIPON (*)

La spécificité des anticorps antilipoïdiques (sérologie classique) ou directement antitréponémiques (T. P. I.) décelés au cours des trypanosomiases constitue un problème d'une importance primordiale en pathologie exotique. Depuis plus de trois ans, grâce à nos confrères des troupes coloniales, et en particulier au Médecin-Colonel Gallais, nous avons pu pratiquer un certain nombre de réactions sérologiques classiques et de tests d'immobilisation des tréponèmes (T. P. I.) sur des malades atteints de trypanosomiases africaines spontanées ou provoquées.

Parallèlement, au Laboratoire de Parasitologie, nous avons étudié le comportement sérologique d'animaux inoculés avec *Trypanosoma gambiense*, *T. brucei* et *T. equiperdum* (**).

Voici ce qu'il nous a été donné d'observer :

1° *Trypanosomiases africaines humaines spontanées.*

Un certain nombre des résultats qui vont être donnés ont déjà été discutés dans le rapport que nous avons présenté avec P. Gallais, en 1952, au 3e Colloque de la filiale marseillaise de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie.

32 sérums provenant de sujets atteints de maladie du sommeil (Stade T_2) ont été examinés. Les réactions pratiquées étaient B. W., Kolmer, Kahn standard, Kline, T. P. I. c'est-à-dire Test de Nelson-Mayer qualitatif.

De plus, 7 fois la réaction de Calmette et Massol fut effectuée pour compléter et contrôler les autres résultats de la sérologie classique.

— 8 sérums ont été trouvés positifs à toutes les réactions.

— 29 se sont montrés négatifs à toutes les épreuves.

— 3 ont donné des résultats discordants : le premier (D5) a été positif au B.-W. Kolmer, au Kahn et Kline et négatif au T. P. I.

(*) Séance du 11 mai 1955.

(**) Nous remercions le docteur Colas-Belcour qui nous a obligeamment procuré ces deux dernières souches.

(immobilisation spécifique 0 o/o). C'est le seul cas de fausse sérologie *classique* complète que nous ayons pu observer. Encore n'avons-nous pu refaire les examens à titre de contrôle.

Pour le second (M71) on note une sérologie douteuse avec Kolmer ±, Kline ±, Kahn — et Nelson négatif. Le dernier (M180) est faiblement positif au Kolmer et négatif au Kahn, Kline, V. D. R. L. et Nelson. Une épreuve de Calmette et Massol pratiquée à titre de contrôle donne un résultat franchement négatif.

En conclusion, en prenant le T. P. I. pour base de comparaison on n'enregistre qu'une seule fausse positivité soit 3 o/o, à la sérologie classique (B.-W. Kolmer), encore n'est-elle pas vérifiée, et deux sérologies dissociées, dont l'une devient totalement négative si l'on remplace le B.-W. Kolmer, par un B.-W. Calmette et Massol.

Ce pourcentage de fausse positivité est donc tout à fait négligeable quand on le compare aux chiffres donnés par la plupart des auteurs (voir les travaux cités par Monnet, Baylet et Lapeyssonie).

Mais, pourrait-on nous objecter, ce taux de fausse positivité à la sérologie classique a été établi en choisissant le T. P. I. pour référence.

Les immobilisines elles-mêmes ne peuvent-elles être élaborées au cours de l'infestation par les trypanosomes en dehors de toute tréponémose ? Les résultats suivants permettent de répondre par la négative.

2° *Trypanosomiases humaines provoquées.*

Dans le but de traiter certaines affections psychiques (D. P., schizophrénie) P. Gallais procède à des inoculations de *T. gambiense*.

Il nous a été possible de suivre à intervalle mensuel l'évolution sérologique de ces trypanosomiases provoquées.

Sur 7 malades ayant des réactions classiques et des tests de Nelson négatifs avant inoculation, un seul a présenté un B.-W. Kolmer transitoirement positif dans le liquide céphalo-rachidien au second mois de l'évolution de sa trypanosomiase. Dans aucun cas, nous n'avons enregistré l'apparition d'immobilisines.

3° *Trypanosomiases animales expérimentales.*

Ici notre expérience est beaucoup plus étendue.

a) 35 cobayes inoculés avec *T. gambiense* (souche de l'Hôpital Michel-Lévy, Service du professeur Gallais) et examinés 8 jours, 15 jours, 1 mois et 2 mois après leur infestation n'ont montré dans leur sérum aucune trace décelable d'immobilisine.

Deux cobayes ont été transitoirement positifs au Kahn, Kline et Kolmer entre le 15e et le 30e jour qui suivit la première apparition de trypanosome dans le sang.

b) Les sérums de 24 cobayes infestés par *T. brucei* ont donné des T. P. I. négatifs au 15e jour de leur infestation.

c) T. equiperdum enfin, chez 34 rats blancs et 36 cobayes a provoqué l'apparition de réagines sur 4 animaux seulement. Encore s'agissait-il de réactions dissociées avec Kahn et Kline positifs. Un B.-W. Calmette et Massol (6 tubes) pratiqué à la suite d'une seconde ponction quatre jours après la positivité des réactions de floculation a été dans les quatre cas négatif. Il en a été de même pour le T. P. I. de contrôle.

Il faut toutefois mentionner que notre souche de *T. equiperdum* étant relativement virulente, les survies de nos animaux n'excédaient pas en moyenne une douzaine de jours. On peut se demander si, dans ce court délai, réagines et immobilisines peuvent être élaborées, bien qu'on ait pu déjà enregistrer d'importantes modifications électrophorétiques portant sur les globulines.

En résumé :

1° Sur 136 inoculations humaines ou animales, dans aucun cas, *T. gambiense*, *T. brucei*, ou *T. equiperdum* n'ont entraîné l'apparition d'immobilisines antitréponémiques. Sept fois on a enregistré une sérologie classique (réagines) dissociée.

2° Sur 32 sérums provenant de sujets atteints de maladie du sommeil, on note trois discordances, sérologie classique positive, Nelson négatif dont une seulement est totale avec B.-W. Kolmer + et les deux autres partielles, les sérologies classiques étant elles-mêmes dissociées avec une partie des réactions négative et l'autre faiblement positive ou douteuse.

Ces résultats permettent de formuler les conclusions suivantes :

1° Les trypanosomiases provoquées n'entraînant pas l'apparition d'immobilisines, le test de Nelson-Mayer peut parfaitement servir de référence pour déceler les fausses positivités données par les réactions de la sérologie classique (B.-W., floculation) au cours de la maladie du sommeil.

2° Ces fausses réactions sont, du reste, tout à fait rares (3 o/o au maximum). Encore ne s'agit-il le plus souvent que de réactions faiblement positives, dissociées, douteuses et transitoires et cela seulement avec des méthodes particulièrement sensibles comme les réactions de Kahn, Kline ou Kolmer.

Cette opinion appuyée sur des faits précis est en contradiction avec la plupart des notions classiques basées sur de simples impressions. Nous pensons personnellement que le principal mérite du

test de Nelson aura été de réhabiliter la réaction du B.-W., même en milieu tropical.

3° Chez des trypanosomés, la mise en évidence à plusieurs reprises des réactions sérologiques classiques totalement et franchement positives (B.-W. +, floculations +) indique l'existence d'une tréponématose concomitante, évolutive, latente ou guérie. Cette association explique souvent, comme l'a montré le Médecin-Colonel Gallais, la résistance de certaines formes de maladies du sommeil à une thérapeutique dirigée exclusivement contre les trypanosomes. Dans de nombreux cas, il suffit d'instituer un traitement antisyphilitique pour constater une amélioration considérable.

4° En milieu tropical, il est recommandé d'utiliser une réaction de base très spécifique et d'une sensibilité raisonnable comme la réaction de Calmette et Massol (6 tubes) avec antigène de Bordet-Ruelens ou cardiolipine, concurremment à des réactions plus sensibles Kahn et Kline.

Les résultats franchement positifs à toutes les réactions peuvent être considérés comme valables.

Le test de Nelson ne sera utilisé que pour trancher le problème délicat des hésitations sérologiques, ou pour déceler les syphilis nerveuses muettes à la sérologie classique. Cette dernière éventualité est, du reste, relativement rare.

5° Il faut se rappeler que le T. P. I. pas plus que les réactions classiques ne permet, en l'état actuel de nos connaissances, de séparer nettement la syphilis des autres tréponémoses.

Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Marseille et de l'Institut de Médecine Tropicale de l'Université d'Aix-Marseille.

Bibliographie

Gallais (P.) et Ranque (J.). — Trypanosomiase et syphilis. Intérêt du test de Nelson dans la Trypanosomiase. *Médecine tropicale*, numéro spécial décembre 1953, 857-858.

Lapeyssonie (L.). — Communication orale.

Monnet (A.) et Baylet (R.). — Contribution à l'étude de l'état humoral de l'Africain, résultats de sondages effectués en Haute-Volta. *Médecine tropicale*, novembre 1950.

Monnet (A.) et Baylet (R.). — Aperçu sur l'état humoral des trypanosomes. *Médecine tropicale*, novembre 1950.

Ranque (J.), Gallais (P.), Depieds (R.) et Moignoux (J. B.). — Intérêt du test de Nelson en milieu tropical. Volume du *3e Colloque de la filiale marseillaise de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, octobre 1952.

Le T. P. I. test de Nelson-Mayer. Masson éditeurs, 120, Boulevard Saint-Germain, Paris (VIe), 1953, 171-220 (254 indications bibliographiques).

LA CAPACITÉ DE PRODUCTION DE GAMÈTES PAR L'HÉMATOZOAIRE, FACTEUR ÉPIDÉMIOLOGIQUE DU PALUDISME

Par H. G. S. MORIN (*)

Jusqu'à preuve du contraire, les gamètes sont considérés nécessaires à l'infection de l'anophèle. La richesse en gamètes d'une collectivité semble bien par conséquent constituer un élément d'appréciation important de la capacité de cette collectivité à entretenir son parasitisme palustre. Constamment sollicitée par le vecteur, en raison sans doute des effets spectaculaires des procédés de lutte anti-anophélienne l'attention des épidémiologistes s'est peut-être un peu trop détournée, au cours de ces dernières années, du facteur hématozoaire. Il n'est peut-être pas inopportun de reconsidérer cet élément du problème au moment où, de tous côtés, on s'inquiète des limitations possibles dans un avenir plus ou moins éloigné des succès des mesures insecticides par le développement de la résistance des espèces entomologiques. Car si les capacités de production de gamètes d'une souche de *plasmodium* venaient à dépasser un certain taux, il serait à craindre que, même une réduction numérique massive des vecteurs, ne suffise plus alors à cet arrêt total de la transmission qui constitue la preuve du succès.

Or, la production des gamètes est un phénomène dont le plus que l'on puisse dire est qu'il est encore très imparfaitement connu. Il est en particulier surprenant de constater combien peuvent être rares les détections d'éléments sexués dans les examens de sang pratiqués en grande série en des régions où cependant une transmission active semble la seule explication possible du haut degré d'endémicité palustre. C'est là un fait qui a frappé notamment d'excellents observateurs en Afrique Occidentale et Equatoriale. S'ils ne trouvent pas ici mention précise de leurs travaux, qu'ils veuillent bien en excuser un auteur, dont les occupations pratiques et l'éloignement des bibliothèques ne lui ont permis jusqu'ici qu'une bibliographie trop insuffisante pour être équitable.

En particulier dans un champ de travail comme le plateau forestier du Cameroun où l'immense majorité, pour ne pas dire la totalité des constatations concerne *P. falciparum*, on peut difficilement admettre que les éléments sexués échappent si régulièrement

(*) Séance du 8 juin 1955.

à des microscopistes imparfaits certes, mais qui décèlent couramment de très petits trophozoïtes, infiniment plus difficiles à voir, surtout avec la technique, couramment employée, de la goutte épaisse de Ross.

L'enregistrement systématique d'un grand nombre d'examens montre cependant que des variations de fréquence très marquées sont parfois observées, suivant les périodes et suivant le genre de sujets sur lesquels portent les examens.

Par exemple, pendant une période de cinq trimestres (1er avril 1953 à 1er juillet 1954) la comparaison des résultats obtenus au cours des enquêtes sur le tout venant des villages avec ceux des recherches faites à l'hôpital a montré au docteur E. Sejor, notre adjoint à cette époque une incidence des gamètes nettement supérieure dans le groupe des malades.

Le laboratoire de l'hôpital en effet décelait 2,17 o/o (de 1 à 3,29 o/o examinés suivant les trimestres) sur un total d'examens de sang de 5.640 faits sous la surveillance de Mme Lafaurie, laborantine du Médecin-Commandant Menu, Directeur de l'hôpital.

Pendant la même période sur 21.217 examens, le docteur Sejor et moi-même ne pouvions identifier que 1,07 de gamètes pour cent examens au laboratoire de la Zone Pilote.

Le nombre de détections de schizontes était pourtant élevé dans l'un et l'autre cas : hôpital 1.121, soit 20,54 o/o des examens ; Zone Pilote 2.855, soit 13,45 o/o. Si l'on considère que la majeure partie des examens de l'hôpital concernaient des malades alors que, théoriquement au moins, ceux de la Zone Pilote portaient sur des sujets de tous âges, presque tous en bonne santé apparente, on est frappé de l'incidence élevée du parasitisme palustre général de la population à ce moment, mais aussi de la nette prédominance des résultats positifs dans le groupe de l'hôpital. Dans l'un et l'autre cas, il s'agissait exclusivement de *P. falciparum* et cependant la divergence des résultats était encore plus marquée pour les éléments sexués que pour les autres. En bref, le groupe hôpital pour une supériorité de l'ordre de 50 o/o en schizontes montrait une supériorité de l'ordre de 100 o/o en croissants.

Le fait qu'un nombre non négligeable des examens pratiqués à l'hôpital ne concernaient ni des fiévreux, ni même des suspects de paludisme souligne une différence qui eût été probablement encore plus grande si les investigations n'avaient porté que sur la dernière catégorie.

On en peut donc conclure que, dans l'ensemble, les parasites trouvés en évolution chez les fiévreux produisent plus de gamètes que ceux décelés chez les sujets en apparence sains du tout venant local. Pour cent schizontes il vient en effet : Hôpital, 10,61 gamètes ;

Zone Pilote, 7,98 seulement. On peut donc dire que, sur moins de dix sujets en traitement pour fièvre palustre, on avait toutes chances de trouver au moins un gamète, alors qu'il fallait douze ou treize positifs (schizontes) dans les villages pour faire la même constatation.

De grosses variations saisonnières étaient cependant notées. Suivant les trimestres, le taux de l'incidence gamétique (gamètes pour cent examens) passait de 0,50 à 2,15 et le taux de gamètes pour schizontes de 5,3 à près de 21 (20,8) entre le deuxième trimestre 1953 où cent examens fournissaient 30 schizontes et le premier trimestre de 1954 où 10 o/o seulement des examens étaient schizontes positifs.

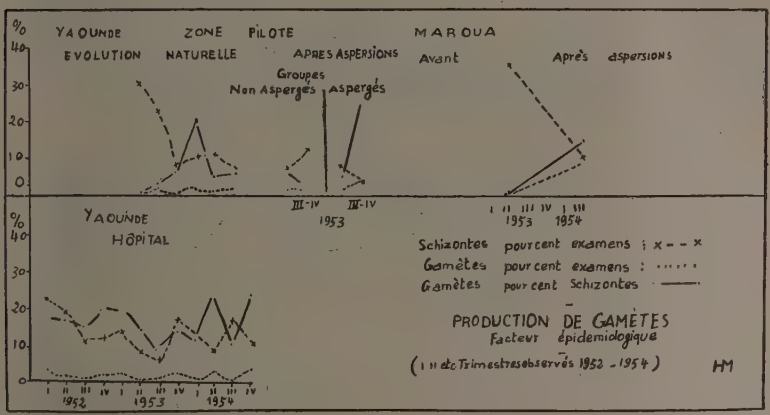


Fig. 1.

En second lieu la fréquence des gamètes par rapport aux schizontes dans une collectivité semble bien en rapport avec l'époque de l'examen, car les 6.920 examens du premier trimestre 1954 portaient sur un ensemble de localités tout à fait comparables en apparence, sinon toujours exactement les mêmes, que celles visitées au troisième trimestre 1953 (5.539 examens).

Une troisième notion se dégageait encore : celle de l'incidence souvent inverse des schizontes et des gamètes. Le graphique joint en fournit l'image d'autant plus frappante que l'on se réfère à l'index « éléments sexués pour cent éléments asexués » (Fig. 1).

Le but de toute campagne antipalustre étant de réduire rapidement le nombre des infections par hématozoaires, on pouvait alors se demander si la réduction massive des infections récentes que l'on obtient par des mesures anophélicides efficaces ne devrait pas avoir pour conséquence au moins temporaire, une augmentation rela-

tive du pourcentage des gamètes par rapport aux schizontes. C'est ce que l'observation a effectivement montré tant à Maroua, qu'à Yaoundé lors de l'enregistrement des premiers résultats de l'enquête de contrôle, faite de quatre à huit mois après les aspersions insecticides des maisons.

Que l'effet d'une thérapeutique agressive sur une souche de protozoaires soit de provoquer une augmentation de la production de formes sexuées, rien de plus classique. Mais qu'un tel effet puisse résulter simplement de la réduction massive du nombre des vecteurs paraît *a priori* surprenant.

Il se peut cependant que la réduction massive de la proportion des infections nouvelles qui suit la réduction massive des vecteurs aboutisse à mettre en évidence au cours des examens de sang ultérieurs presque uniquement les infections les plus anciennes, soit les infections les plus susceptibles de fournir un haut pourcentage de gamètes que les premières, ce qui est également conforme aux notions classiques.

Dans ce cas, l'augmentation du nombre des gamètes pour cent schizontes est d'un bon pronostic, au moins en ce qui concerne *P. falciparum* dont on sait que la présence dans le sang ne se prolonge guère au delà d'une année. Il semble donc à recommander de poursuivre la recherche de cet indice pendant au moins une année après les premiers succès prophylactiques, afin de s'assurer de leur validité.

Car on ne peut cependant méconnaître le fait que l'élévation relative du pourcentage de formes sexuées fait de chaque porteur d'hématozoaires un sujet, théoriquement, plus dangereux pour son entourage. Il est donc possible que, dans certains cas on puisse trouver là l'explication d'une limitation précoce et anormale des effets pratiques de mesures immédiatement et évidemment très bienfaisantes mais dont le succès demeure, contre toute attente, incomplet.

Dans un tel cas la solution serait probablement de compléter l'action anophélicide par une intervention gaméticide. L'application d'une telle mesure pour être efficace au moindre prix de revient devrait être sélective, c'est-à-dire non pas généralisée de façon uniforme, mais réservée aux foyers de résistance décélés par le haut pourcentage en éléments sexués pour cent schizontes.

La complication certaine ainsi apportée à une campagne prophylactique serait compensée par l'avantage de cette accélération du rythme des succès sociaux, si importante toujours pour la conquête psychologique de la population et qui semble maintenant de plus en plus nécessaire aux résultats durables. Le développement de la

résistance acquise d'un vecteur à un ou plusieurs insecticides menace en effet toute entreprise qui n'est pas menée avec la précision et la célérité indispensables à l'effet de masse.

Résumé

La rareté des gamètes de *P. falciparum* décélés au cours d'une enquête ne semble pas devoir être considérée immédiatement comme un caractère stable et permanent. Il peut en effet varier avec les groupes examinés et pour le même groupe au cours de périodes successives. Des recherches récentes nous portent à croire que ces périodes, ordinairement saisonnières, puissent devenir annuelles dans certaines régions.

Le recours à la notation proposée, gamètes pour cent schizontes, présente sur l'index gamétique l'avantage de se référer mieux à la totalité décelée des infections actuellement érythrocytaires, mais à elles seules.

L'augmentation de la valeur de cet index, à la suite de mesures anophélicides semble mériter surveillance attentive. Une augmentation temporaire peut ne révéler que la réduction du nombre des infections récentes. Si le taux de cet index au contraire restait haut pendant plus d'une année, il pourrait indiquer l'utilité de recourir à l'emploi de gaméticides. On pense cependant que dans la pratique, une telle mesure pour être efficace sans devenir trop coûteuse devrait être limitée aux points où la densité relativement accrue des éléments sexués pourrait constituer un risque accru des contaminations pour des vecteurs même en nombre considérablement réduit par les mesures prises contre eux. L'expérience montre en effet qu'il n'est possible d'espérer que très rarement un succès mathématiquement complet de semblables mesures. Il serait vain d'en attendre plus qu'un succès pratique, lequel seul, après tout, importe, s'il a une portée sociale assez large.

Centre antipalustre-Yaoundé.

VERS UNE CONCEPTION UTILITAIRE DE L'EXOPHILIE ANOPHÉLIENNE

Par H. G. S. MORIN (*)

La propagation, par un insecte piqueur, d'un hémoparasite dans une région déterminée n'est parfaitement élucidée que par l'étude des conditions effectives de la transmission dans les circonstances

(*) Séance du 11 mai 1955.

où ce phénomène se produit. Aussi l'exophilie d'une espèce entomologique vectrice de parasites humains est-elle un comportement qui mérite la plus grande attention des chercheurs. Cela est surtout vrai quand il s'agit d'organiser la prévention de la maladie causée par l'hématozoaire au moyen de mesures dirigées contre le vecteur pendant sa phase d'activité offensive.

Il ne faut cependant pas perdre de vue que la transmission pratique, courante, de la maladie dans une collectivité humaine étant un problème épidémiologique, c'est aux disciplines de cette science qu'il convient de se référer avant tout pour réunir les meilleures chances d'une solution pertinente.

La question en effet n'est pas tant de savoir si le vecteur est capturé plus aisément à l'intérieur ou à l'extérieur des habitations, ni s'il a été surpris attaquant l'homme ou les animaux. L'expression même, trop souvent employée, de « prédilection » que beaucoup d'observateurs utilisent pour caractériser le choix qu'ils supposent de la part de l'insecte, indique assez la dangereuse nuance anthropomorphique que garde cette conception.

Etant donné le nombre toujours assez élevé de sujets humains sur lesquels porte une enquête et le nombre, beaucoup plus grand encore, de spécimens anophéliens par exemple qui peuvent entrer en contact avec les premiers, il est à recommander de considérer plutôt l'un et l'autre groupe comme des « populations » dont seules des interrelations courantes, sinon constantes permettent de supposer la constitution d'un foyer endémique de parasitisme, auquel l'un comme l'autre de ces deux facteurs sont indispensables pour subsister.

On sait déjà que, dans l'état actuel de nos connaissances, le seul procédé sûr pour préciser les aptitudes trophiques dominantes d'une espèce hématophage est la recherche des précipitines dans le sang ingéré par un très grand nombre de spécimens. Encore ce résultat n'est absolument valable que pour la région même où l'on opère et dans les conditions de l'observation. La zoophilie évidente, marquée, de *Hyrcanus sinensis* par exemple que démontrent de telles épreuves dans de vastes régions de l'Extrême-Orient n'a pas empêché cet insecte d'être, en certains points, le vecteur bien identifié de foyers épidémiques palustres.

Seule une étude entomologique étendue et prolongée résultant en statistiques très étoffées est donc susceptible de fournir un ensemble de présomptions suffisantes pour esquisser le comportement général de l'espèce et faire prévoir les relations qu'elle est susceptible de nouer avec la collectivité humaine à sa portée.

Les circonstances pratiques malheureusement ne se prêtent que rarement à une prospection aussi parfaite, surtout dans les délais,

toujours trop réduits, impartis au chercheur par l'impatience d'usagers auxquels seul importe le résultat pratique, final, des opérations. Tout comme le praticien exige trop souvent du laboratoire une précision immédiate, alors que ce dernier ne peut encore fournir qu'une hypothèse à dûment contrôler.

C'est là que le but pratique de l'ensemble des opérations ne doit pas être perdu de vue. Tout comme le tableau clinique est indispensable à guider les investigations destinées à éclaircir l'étiologie d'un cas particulier, le tableau épidémiologique oriente les recherches entomologiques et peut bien souvent les rendre plus fructueuses en les empêchant de s'étendre inutilement dans un champ manifestement étranger au problème spécial en question.

Pour toute recherche de science appliquée, la collaboration intime et journalière de spécialistes de diverses disciplines est le plus sûr garant du succès. Le travail en équipe est ici indispensable, du fait même du but pratique poursuivi.

De ce fait si logique, et pourtant si souvent méconnu encore, on peut donner deux exemples assez frappants. Le premier qu'une longue expérience m'a permis de vérifier très souvent est que la détection d'anophèles vecteurs, et singulièrement de spécimens effectivement porteurs de parasites du paludisme, est toujours beaucoup plus aisée si l'on concentre les recherches sur les foyers de haute endémicité. En règle générale, on peut presque affirmer que l'orientation des captureurs d'insectes sur les points où l'enquête épidémiologique a décelé les index palustres les plus élevés est la clef du succès de l'enquête préliminaire indispensable à toute action prophylactique rationnelle. Il est d'ailleurs évident *a priori* que les localités où le pourcentage d'infections palustres est le plus élevé sont celles où l'on a le plus de chances de mettre en évidence le processus actuel de la transmission, soit que les anophèles y soient plus nombreux, soit que la proportion des spécimens infectés y soit supérieure.

Or on ne saurait trop insister sur la nécessité de la démonstration effective de ce processus dans les conditions du champ de travail considéré. La diversité des situations est telle que l'on ne peut presque jamais conclure d'une région à une autre, si semblables qu'elles soient en apparence par leur climat, leur physiographie ou leur faune. Le fait seul compte ici, étant bien entendu que c'est d'un fait statistique et non pas isolé qu'il s'agit en la matière.

Le second exemple est emprunté à la récente campagne antipalustre entreprise dans le Cameroun Sud, par le Gouvernement Français sous les auspices de l'Organisation Mondiale de la Santé et du Fonds International de l'Enfance. Une prospection détaillée du pays montrait que dans l'ensemble de la Zone Pilote environnant immé-

diatement Yaoundé, régnait une endémie modérée, la moyenne générale des index spléniques des enfants ne dépassant pas 40 o/o (au lieu de 80 à 90 dans le Diamaré du Nord Cameroun).

Certes, en quelques points isolés, un index nettement supérieur à la moyenne générale permettait d'orienter des recherches entomologiques qui mirent en évidence deux vecteurs non encore signalés au Cameroun *A. nili*, *A. moucheti*. Mais dans l'ensemble de la zone *A. gambiæ* le plus fréquemment infecté naturellement, était assez rarement capturé pour indiquer le rôle majeur que joue cette espèce dans la transmission locale, tout en appuyant l'hypothèse d'un comportement assez régulièrement exophile pour justifier les appréhensions d'un insuccès possible de mesures domestiques de prophylaxie.

L'enregistrement des résultats des examens hématologiques permit heureusement de sortir de l'impasse en montrant une incidence par groupes d'âges et par saisons, exactement opposée dans le cas du paludisme et des microfilaires diurnes, relativement fréquentes dans ce pays. Ces dernières étant, on le sait, transmises par des Chrysops ou des Culicoïdes, insectes typiquement et absolument exophiles, on en pouvait évidemment conclure que l'insecte vecteur de l'hématozoaire était au contraire relativement endophile. Ceci n'est pas à dire que quelques contaminations ne puissent avoir lieu à l'extérieur, que certains spécimens ne puissent attaquer l'homme en dehors de la maison ou se cacher dans la journée dans les refuges externes. Mais la masse des inoculations est aussi clairement domestique dans le cas du paludisme qu'elle est externe dans celui de la microfilaire de *F. loa* ou de *F. perstans*. Or, c'est là, au fond, ce qui importe pour décider de l'opportunité d'une campagne par aspersions domiciliaires.

Le graphique ci-joint a été établi sur la base de quelque vingt mille examens de sang faits au cours d'une année dans près de deux cents localités différentes de la région (Fig. 1).

Les premiers effets des aspersions furent, bien entendu, de faire disparaître les quelques anophèles que l'on y pouvait capturer, mais l'année ayant été particulièrement pauvre en production de *A. gambiæ*, les villages témoins ne fournirent qu'une trop maigre récolte pour permettre des comparaisons décisives. Par contre, un abaissement notable de tous les index endémiques dans les villages traités permit de vérifier l'efficacité antipalustre des aspersions. Il est intéressant de noter que l'incidence plasmodienne ayant été ainsi réduite de façon massive dans les villages aspergés et pas dans les villages témoins, l'incidence filarienne demeura la même, fournissant ainsi encore la preuve indirecte de l'effet exclusif, sur le paludisme seul, des mesures domiciliaires.

Les observations se poursuivent, l'expérience continue et des résultats définitifs ne pourront être enregistrés que lorsque aucun bébé né après les aspersions ne montrera plus de parasitisme palustre. Un certain nombre de localités semblent déjà dans ce cas et si le fait se généralise, quelques nourrissons étant toujours atteints de filariose, on en pourrait conclure même que la contamination palustre est exclusivement domestique. Il n'est pas dans notre propos de prétendre immédiatement à un succès aussi parfait. L'expérience

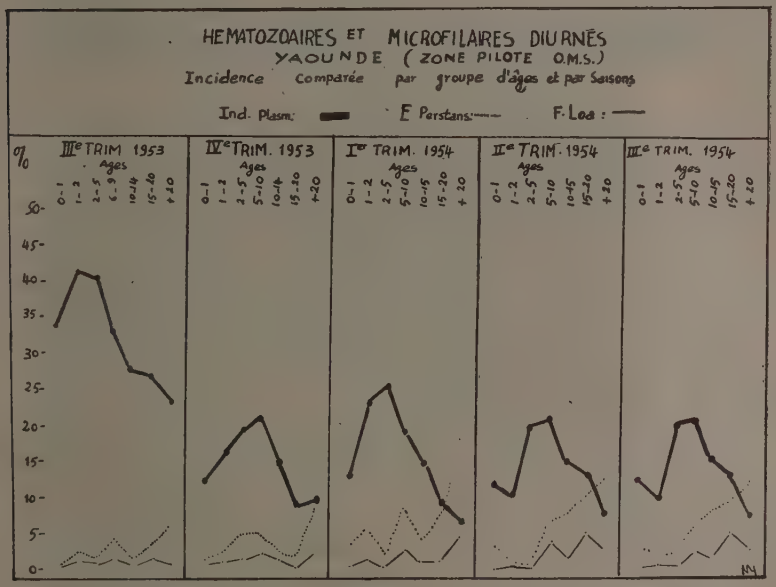


Fig. 1.

montre qu'en médecine sociale comme en biologie les effets progressent naturellement en un sens comme en l'autre, dès qu'un degré de proportion des causes est atteint. Il semble donc que l'on puisse, dès à présent, fonder de bons espoirs sur la méthode prophylactique, utilisée à la suite de la constatation d'une masse de contaminations certainement domestiques. S'il existe donc des espèces fréquemment infectées et de mœurs généralement exophiles, l'épidémiologique semble indiquer qu'il faut penser, alors soit à un « biotype » vecteur de comportement différent de celui du reste de l'espèce, soit à un *plasmodium* différent du parasite de l'homme chez les insectes régulièrement exophiles. C'est dans des conditions

semblables d'ailleurs que furent découverts par I. Vincke au Katanga deux *plasmodiums* de rongeurs sauvages.

On a simplement voulu montrer ici que si l'entomologie a rendu et rend encore à l'épidémiologie du paludisme des services que nul ne songe à mettre en doute, l'épidémiologie, à son tour, est susceptible de ne pas être inutile aux progrès de l'entomologie elle-même.

Centre Antipalustre-Yaoundé.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CULICIDÉS D'AFRIQUE OCCIDENTALE

Description d'*Anopheles brumpti* sp. n.

Par J. HAMON et A. RICKENBACH (*)

Au cours d'une capture de moustiques attaquant au crépuscule effectuée à Oué, Cercle de Tougan, Haute-Volta, l'un de nous a récolté une femelle d'*Anopheles* différant de toutes les espèces signalées à ce jour de la région éthiopienne par l'association des caractères suivants : champ alaire uniformément sombre et segments abdominaux portant des touffes latérales d'écailles. Nous la dédions au grand parasitologue français E. Brumpt. Le mâle et les premiers stades sont inconnus.

Tête : Palpes hérissés, brun clair, avec trois étroits anneaux d'écailles blanchâtres à l'apex des segments 3, 4 et 5.

Proboscis couvert d'écailles brun clair, plus pâles au milieu qu'à l'apex.

Antennes brunes largement couvertes d'écailles blanchâtres sur leur tiers basal.

Vertex couvert d'écailles dressées, blanchâtres au milieu et jaunâtres sur les côtés.

Thorax : Scutum gris de plomb, avec une ligne médiane plus sombre et deux taches rondes latéromédianes brun foncé prolongées en arrière par deux lignes sombres. Ecailles du scutum blanchâtres sur toute la zone centrale, jaunâtres sur les côtés et en avant; les écailles blanchâtres situées sur la ligne médiane du scutum étant sensiblement plus étroites que les autres.

Scutellum couvert d'écailles blanchâtres.

Ailes (fig. 1) : Uniformément couvertes d'écailles brun foncé, sauf la base de la nervure 1, une portion subbasale de la nervure 5,

(*) Séance du 11 mai 1955.

et l'apex des nervures 1, 2.1, 2.2, 3, 4.1, 4.2, et 5.1 qui portent des écailles blanchâtres. Frange entièrement sombre. Longueur de l'aile : 3 mm. 5.

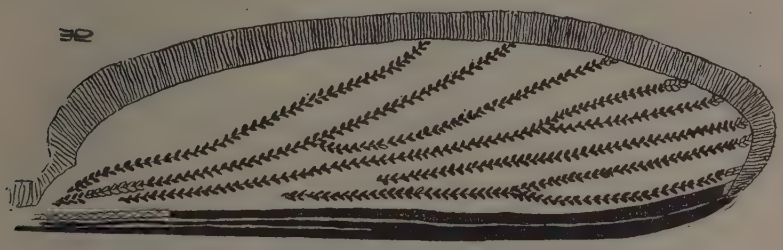


Fig. 1.

Pattes : Fémurs : antérieur jaunâtre clair sur sa face antérieure et brun jaunâtre sur sa face postérieure, avec l'apex des deux faces rembruni ; fémurs médian et postérieur noirs sur la face antérieure et jaunâtre sur la face postérieure, la base et l'apex de cette face étant rembrunis.

Tibias : noirs sur la face antérieure, jaunâtres sur la face postérieure, portant à leur apex quelques écailles blanches.

Tarses : antérieur avec le segment 1 brun sombre sur sa face antérieure, jaunâtre sur sa face postérieure, et les segments 2 à 5 brun sombre ; quelques écailles blanches à l'apex des segments 1, 2 et 3. Tarses médian et postérieur brun sombre, avec quelques écailles blanches à l'apex du segment 1 du tarse médian et des segments 1, 2, 3 et 4 du tarse postérieur.

Abdomen : Tergites couverts d'écailles jaune d'œuf et portant sur les segments 2 à 7 des touffes latéroapicales d'écailles noires.

Sternites couverts d'écailles blanchâtres et jaunâtres mêlées. Cerques couverts d'écailles jaune d'œuf.

Type conservé au Laboratoire d'Entomologie du S. G. H. M. P.

Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer. Laboratoire d'Entomologie du S. G. H. M. P. de l'A. O. F.

Bibliographie

Grjebine (A.). — Une nouvelle espèce d'Anophèle de Madagascar (*Dipt. Culicidæ*). *Le Nat. Malgache*, 1953, 5, 203-209.

Grjebine (A.). — Observations sur les Nématocères vulnérants de Madagascar. Régions de Majunga et de La Mandraka. *Mém. Inst. Sci. Mad.* (E), 1953, 4, 443-502.

LELEUP (N.) et LIPS (M.). — Un anophèle cavernicole nouveau du Katanga : *Anopheles rodhaini* n. sp. *Rev. Zool. Bot. Afr.*, 1950, 43, 303-308.

LELEUP (N.). — Un anophèle cavernicole nouveau du Kibali-Ituri : *Anopheles faini* n. sp. *Rev. Zool. Bot. Afr.*, 1952, 46, 151-158.

MATTINGLY (P. F.) et ADAM (J. P.). — A new species of cave-dwelling Anopheline from the French Cameroons. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1954, 48, 55-57.

MEILLON (B. DE). — The Anophelini of the geographical ethiopian region. *Publ. South. Afr. Inst. Med. Res.* Johannesburg, 1947.

PLANORBIS METIDJENSIS FORBES = *PLANORBIS CORNEUS METIDJENSIS* FORBES = *PLANORBIS DUFOURI* GRAELIS : HOTE INTERMÉDIAIRE EXPÉRIMENTAL DE *SCHISTOSOMA MANSONI*

Par J. SCHWETZ, H. BAUMANN et M. FORT (*)

(*Note préliminaire*).

Le 27-11-1953, nous reçûmes, par avion, du professeur FRAGA DE AZEVEDO, Directeur de l'Ecole de Médecine tropicale de Lisbonne, une quinzaine de jeunes *Pl. dufouri*. Malgré nos soins, ils meurent les uns après les autres : tous, sauf un seul qui survit, commence à pondre et devient l'origine, ou la souche, d'un important élevage qui prospère jusqu'à présent (plus d'une année).

Le 29-9-1954, nous procédons à la série d'expériences suivantes :

Première expérience. — 20 *Pl. dufouri* sont mis dans un récipient contenant de nombreux miracidiums provenant du foie et de l'intestin d'une souris infectée de *S. mansoni* (**).

Même expérience, comme témoin, avec 6 *Pl. pfeifferi*, souche provenant d'un ruisseau d'Albertville (Congo Belge).

Résultat.

1) Le 29-11-1954 (61e jour) nous examinons un *Pl. dufouri* trouvé mort et constatons dans l'hépato-pancréas de rares cercaires de *Schistosoma*. Entre le 29-11-1954 et le 9-12-1954, quatorze des vingt *Pl. dufouri* sont trouvés émettant des cercaires.

(*) Séance du 11 mai 1955.

(**) Souris infectée deux mois auparavant par le docteur LAGRANGE avec des cercaires de *Pl. glabratus* reçus du docteur KIKUTH.

2) Quant aux 6 *Pl. pfeifferi*, trois d'entre eux se sont révélés positifs entre le 29-11-1954 et le 7-12-1954 (61e-68e jour).

Deuxième expérience. — 4 souris sont baignées dans le liquide contenant des cercaires des *Pl. dufouri* de l'expérience précédente, le 2 et le 6-12-1954. Trois souris furent trouvées infectées (œufs dans les crottes) entre le 50e et le 55e jour. La quatrième étant morte prématurément. Chez la seule souris baignée dans le liquide contenant des cercaires des *Pl. pfeifferi* on n'a trouvé que des mâles.

Discussion.

Nous avons donc réalisé le cycle complet de *S. mansoni* au moyen de *Pl. dufouri* : souris — planorbes — souris ou miracidium — cercaires — œufs. D'autre part, l'on sait que *Pl. dufouri* (ou *Pl. metidjensis*) est le transmetteur de *S. hæmatobium* dans le Sud du Portugal (Province d'Algrave), contrairement à tous les planorbes éthiopiens. Cette anomalie n'a évidemment pas manqué de frapper les Bilharziologues qui en cherchaient l'explication dans la nomenclature et dans l'anatomie. « Notre singulier planorbe n'est pas un *Biomphalaria* mais un *Planorbarius* », explication qui n'en est évidemment pas une. Il aurait été plus logique de dire que notre planorbe n'appartient pas à la faune éthiopienne mais à la faune paléarctique, ce qui d'ailleurs n'expliquerait pas le phénomène anormal non plus, mais aurait l'avantage de citer un principe zoologique connu au lieu d'un mot. D'autres, Fraga de Azevedo et collaborateurs notamment (1) sont allés plus loin et ont cherché des ressemblances anatomiques entre *Pl. dufouri* et *Pl. corneus*, le commun planorbe européen. Dans un autre récent travail (2) nous trouvons de longues considérations sur *Pl. dufouri* et son homonyme africain *Pl. metidjensis*, considérations qui n'avancent nullement le problème.

Quoi qu'il en soit, il avait été admis que *Pl. dufouri-metidjensis*, contrairement aux autres planorbes, aussi bien africains qu'américains, ne transmettent pas *S. mansoni* mais *S. hæmatobium*. Or, il résulte de nos quelques simples expériences que *Pl. dufouri* transmet parfaitement bien également *S. mansoni*. Existe-t-il d'autres planorbes qui transmettent *S. hæmatobium* en même temps que *S. mansoni?* Et puisque notre planorbe ressemble anatomiquement à *Pl. corneus*, quel peut être éventuellement ou expérimentalement le rôle de ce dernier dans la transmission d'un ou des deux schistosomes en question ?

Voilà certes un sujet très intéressant que nous soumettons aux chercheurs. Nous y reviendrons dans notre prochaine note.

Résumé.

Ayant démontré dans une série d'études précédentes que tous les planorbes africains — quel nom que les conchyliologistes-morphologistes s'amusent-ils à leur donner — transmettaient *S. mansoni*, nous avons eu l'idée de voir ce qu'il en était avec *Pl. dufouri-Pl. metidjensis*, le curieux planorbe qui transmettait *S. hæmatobium*. Plusieurs expériences reproduisant le cycle complet ont démontré que le planorbe africano-européen en question n'était pas une exception à la règle, quoique présentant un autre curieux phénomène, pouvant en même temps transmettre également *S. hæmatobium*.

Laboratoire de Parasitologie de l'Université de Bruxelles.
Mars 1955.

Bibliographie

1. Fraga de Azevedo (J.) et do Carmo Murtinheira de Medeiros (Lidia). — L'identification de *Pl. metidjensis*, Forbes, de l'Algrave (Sud du Portugal), d'après la morphologie des organes génitaux et radula. Sa comparaison avec les mêmes éléments de *Pl. corneus*. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, mai-juin 1954, 47, 3.
2. Amberson (Julius M.) and Schwarz (Ernst). — On african Schistosomiasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1953, 47, 6, 495.

CHANCRES PIANIQUES PERSISTANTS. ESSAI D'INTERPRÉTATION BIOLOGIQUE

Par M.-L.-R. MONTEL (*)

A diverses reprises j'ai insisté sur la longue persistance de certains chancres pianiques pendant la période secondaire. On trouvera l'exemple de la plus longue persistance que j'aie pu observer figure 16, chancre datant de *deux ans* (**). Castellani a noté que, dans un cas, la lésion primaire était encore persistante *six mois* après son apparition *sans avoir été influencée par l'éruption secon-*

(*) Séance du 11 mai 1955.

(**) Dans cet essai je me référerai pour désigner les lésions dont je parle aux numéros des figures de mon article intitulé : Le chancre pianique lésion primaire d'inoculation, publié dans la *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 10 février 1951, n° 2.

daire. D'après lui la durée de la lésion primaire peut varier entre quelques semaines et plusieurs mois. De nombreux auteurs anglais ou hindous signalent de pareilles observations dans les Indes. Nepal Chandra Dey admet le début par un ulcère unique et signale un ulcère ayant duré deux ans.

Voici comment les choses se passent quand le chancre pianique doit persister longtemps : au moment où se produit la généralisation sous forme de pianides circinées ou de pianomes, c'est-à-dire 15 ou 20 jours après l'accident primaire, le chancre dont le tissu est encore bourgeonnant, hypertrophique, surplombant la peau saine, quelquefois de plain-pied avec elle, commence à se creuser par fonte des bourgeons charnus et du granulome qui disparaissent résorbés par un processus de lyse sans qu'on en voie la cause, ce sont des chancres autophages qui se dévorent eux-mêmes et respectent les tissus normaux ; ils laissent à leur place une ulcération à bords taillés à pic et épaissis ayant la consistance du carton mouillé, leur fond qui laisse filtrer un ichor sanieux est net, lisse et arrondi en forme de dôme renversé, le chancre s'est *littéralement vidé de son contenu*. Sur la figure 2, chancre datant de trois mois, on peut voir cet aspect tout à fait au début : les bourgeons commencent à fondre. Il existait dans ce cas une roséole typique bien visible sur la peau très blanche de cet enfant de douze mois ; quelques pianomes de petites dimensions avaient déjà fait leur apparition.

Même observation pour la figure 13 où le tissu de bourgeons charnus commence à se sphacéler, il existe d'assez nombreux pianomes de généralisation.

Sur la figure 15 on peut voir un chancre de la nuque vidé de ses bourgeons charnus coïncidant avec la présence de pianides circinées et furfuracées et de quelques rares pianomes.

La figure 16 reproduit un ulcère post chancreux du 1/3 inférieur de la cuisse gauche chez un vieillard de 60 ans, le pian s'est largement généralisé sous forme de pianomes agminés et psoriasiformes, *l'ulcération date de deux ans*; elle est creusante, de telles lésions après chancre ne sont pas rares, on en voit un exemple figure 14.

Les figures 17 et 18 reproduisent, chez deux frères, des ulcérations postchancreuses, sphacéliques qui simulent le phagédénisme : je n'y ai trouvé que des tréponèmes, je ne crois donc pas contrairement aux affirmations de Von Bulov que les ulcères postchancreux soient dus à des complications phagédéniques, je n'ai jamais eu l'occasion d'en observer. Sous l'influence du traitement ces ulcères guérissent aussi rapidement que les autres lésions du pian.

Dans le pian comme dans la syphilis le phagédénisme est rare. Dans d'autres chancres pianiques des lésions secondaires se

développent sur le bord de l'ulcération primaire qui se « pianomise » : figure 7 et gagne en étendue, sa cicatrisation semble accélérée par les lésions secondaires qui l'envahissent : figure 8.

Ces chancres pianomisés persistent moins longtemps.

Le chancre qui doit *donner lieu à une ulcération torpide, durable, ne se pianomise pas.* Il semble bien que le moment où il se vide de son contenu pour devenir une ulcération torpide et persistante coïncide avec la première apparition des lésions secondaires et est conditionné par elles donnant lieu à ce que j'interprète comme un *phénomène de Koch à rebours* dans lequel les accidents secondaires jouent le rôle de l'injection de tuberculine déclenchant un sphacèle local.

Il s'agit peut-être d'une destruction des tréponèmes du chancre par suite d'une espèce *d'immobilisation à la Nelson* déclenchée par la généralisation des accidents secondaires.

Même dans les lésions primaires qui doivent cicatriser rapidement par pianomisation on peut observer au moment de la généralisation des accidents secondaires, des modifications de structure : disparition des bourgeons charnus et d'aspect : planification des lésions, qui rappellent les modifications décrites plus haut pour les chancres à longue durée. Dans les deux cas l'apparition des accidents secondaires semble jouer un rôle biologique primordial : immunité? sensibilisation?

Ou bien le chancre reste à l'abri des accidents secondaires de généralisation et alors il se creuse et dure, ou bien il se pianomise et alors il s'épidermise sous l'influence cicatrisante des pianomes secondaires qui ont eux-mêmes tendance à guérir spontanément.

La figure 1 représente un chancre pianique classique de 10 à 20 jours.

Sur la figure 2 le chancre sous l'influence du début des lésions secondaires commence à éliminer ses bourgeons charnus.

La figure 15 se rapporte à un chancre pianique qui se vide de ses bourgeons charnus dès l'apparition des accidents secondaires et qui tend à prendre l'aspect d'un ulcère torpide.

La figure 16 montre un ulcère postchancreux datant de deux ans, cet ulcère d'aspect très torpide a guéri aussi rapidement que les autres symptômes dès que le traitement a été commencé.

Les figures 17 et 18 chez deux frères montrent deux chancres pianiques ayant pris l'aspect d'ulcères torpides à l'apparition des symptômes secondaires, ces aspects évoquent le phagédénisme. Il n'en est rien cependant, les deux ulcérations se sont épidermisées avec la rapidité que connaissent bien ceux qui ont l'expérience du pian et de son traitement.

On comprend mieux le pian quand on a vu chez des peuples

Fig. 1. — Lésions faciales de syphilis tertiaire rappelant la « Gangosa ».

Fig. 2. — Lésions faciales de syphilis tertiaire rappelant la « Gangosa ».

primitifs une autre tréponématose la syphilis à l'état vierge de tout traitement.

J'ai vu à l'Hôpital Saint-Louis (Paris) une vieille paysanne de la montagne basquaise venue consulter pour les lésions de la face qu'elle attribuait à un coup de corne de bélier reçu en sa prime jeunesse; il s'agissait d'une syphilis tertiaire, mais l'aspect des lésions était celui de la gangosa. Une photo de cette vieille femme rendra évidente cette analogie (V. fig. Photos de l'Hôpital Saint-Louis et ce *Bull.*, Pl. I et II, Fig. 1 et 2) (*).

MÉTASTASE BILIGÉNIQUE AU NIVEAU DE L'OS TEMPORAL RÉVÉLATRICE D'UN CANCER PRIMITIF DU FOIE CHEZ UN NOIR

Par G. MORETTI, A. GEYER et M. PLANTIER (**)

La fréquence du cancer primitif du foie chez le Noir est devenue une notion banale. L'un de nous (Geyer) a montré que la part de ce néoplasme, parmi les cancers observés en A. O. F. pouvait, pendant les années 1944 et 1945, être estimée à 33 o/o.

L'observation que nous rapportons ici ne nous fera donc pas revenir sur ce fait. Mais elle présente un double intérêt, tant clinique qu'histologique et elle nous a paru mériter quelque attention.

N..., 15 ans, vient consulter à Ayos (Cameroun) pour une tuméfaction disgracieuse, de la taille d'un œuf de pigeon, au niveau de la région temporale antérieure droite, au-dessus du zygoma. Le sujet n'accuse aucun trouble.

A l'examen : cette tumeur est extrêmement dure, adhérente au plan osseux, absolument indolente. La peau glisse sur elle, et n'est pas

(*) Il existe à Paris à l'Hôpital Saint-Louis un musée de moulages dermatologiques unique au monde.

Les chancres syphilitiques observés et moulés à une époque où leur transformation par la thérapeutique était minime (certaines de ces lésions datent de plus d'un demi-siècle) sont très intéressants à comparer avec le chancre pianique, d'aucuns pourraient être diagnostiqués chancres pianiques par leur aspect et leurs dimensions, exemple : un chancre syphilitique est étiqueté : plateau supporté par une console d'une épaisseur de 1 cm., c'est une véritable description de chancre pianique avec granulome exubérant hypertrophique (voir fig. 1 de la *Semaine des Hôpitaux*).

Les moulages nos 711, 2362, 1107 sont typiques à cet égard.

Pour de nombreux moulages de chancres syphilitiques qualifiés phagédéniques, le diagnostic de phagédénisme est discutable en raison de l'aspect des lésions et de la rareté du phagédénisme dans la syphilis. A mon avis il s'agit de quelque chose d'analogue aux chancres persistants du pian. Même observation pour les chancres dits térébrants.

(**) Séance du 11 mai 1955.

modifiée. Il existe de petits ganglions, durs, indolores dans la région cervicale, des deux côtés, dans l'aisselle droite et au-dessus des épitrochlées.

Le sujet, apyrétique, est amaigri.

On décèle deux éléments importants :

1° *une cicatrice de chancre* sur le prépuce, qui conduit à pratiquer une réaction de Bordet-Wassermann dans le sang qui est largement positive, et une ponction lombaire qui montre une réaction de Bordet-Wassermann positive dans le L. C.-R. avec réaction du benjoin colloïdal déviée vers la gauche, mais une cytologie et une albuminorachie normales;

2° un très gros foie, à limite supérieure élevée, plongeant presque dans la fosse iliaque droite et atteignant l'ombilic sur la ligne médiane, très dur, absolument régulier et immobile. La radioscopie confirme l'examen clinique et montre un hémi-diaphragme droit surélevé et absolument immobile, sans réaction pleurale.

Par ailleurs, le malade présente une anémie modérée (3.600.000 gl. rouges) isochrome avec une éosinophilie de 12 o/o, en rapport avec une ankylostomiase. On doit noter également l'existence de quelques schizontes de *Pl. falciparum* dans le sang.

En somme, un adolescent noir vient consulter pour une tumeur inesthétique de la région temporale droite antérieure. L'examen révèle à la fois une syphilis et l'existence d'un gros foie dur.

Les diagnostics de gomme syphilitique avec syphilis hépatique et de métastase révélatrice d'un néoplasme primitif du foie sont envisagés.

Biopsie : Examen histologique : Les coupes mettent en évidence un processus épithéliomateux qui se présente sous un double aspect architectural, endocrine et exocrine. Les cordons néoplasiques inégaux, diversement orientés, à contours arrondis, sont modelés par des capillaires sinusoïdaux étroits ou élargis (Pl. III, fig. 1). Souvent, dans ces travées pleines, se différencient des cavités de sécrétion dont toutes les gradations existent depuis l'image en rosette ou la petite cavité tubuliforme jusqu'à la vésicule micro-kystique (Pl. III, fig. 2). Dans certains territoires la métamorphose exocrine devient prépondérante, mais les vésicules demeurent toujours intriquées avec un réseau de capillaires sinusoïdes.

Les cellules rappellent par leur morphologie la cellule hépatique. Elles en ont l'acidophilie et l'aspect granuleux du cytoplasme, le noyau vésiculeux pourvu d'un gros nucléole et d'un ou deux caryosomes. Même dans les dispositifs exocrines les cellules de revêtement, cubo-cylindriques ou pyramidales, gardent ces caractères généraux, bien qu'une mince condensation apicale souligne souvent leur fonction excrétrice (Pl. IV, fig. 3).

Les anomalies consistent en une inégalité nucléaire plus ou moins prononcée, en bourgeonnements du noyau ou dans la formation de plasmodes épithéliaux, volumineux (Pl. IV, fig. 3), par amitoses non accompagnées de scission protoplasmique. Les mitoses sont assez rares. Il faut noter aussi la fréquence de la vacuolisation du noyau, autre analogie avec la cellule hépatique où on peut la rencontrer au cours de troubles métaboliques. Cette anomalie désignée par Askanazy sous le terme de « noyau à glycogène », se manifeste ici à divers stades. Elle débute par un corpuscule arrondi, opaque, intra-nucléaire, semblable à une pseudo-inclusion virale. Le corpuscule s'agrandit et finit par se transformer en une vacuole optiquement vide qui remplit plus ou moins le

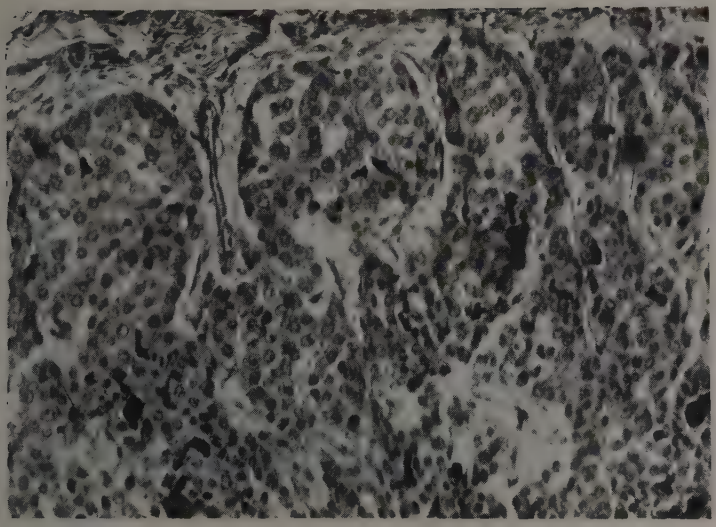


Fig 1. — Aspect endocrine. Modelage des travées néoplasiques par des capillaires sinusoïdaux. Quelques trombi biliaires.

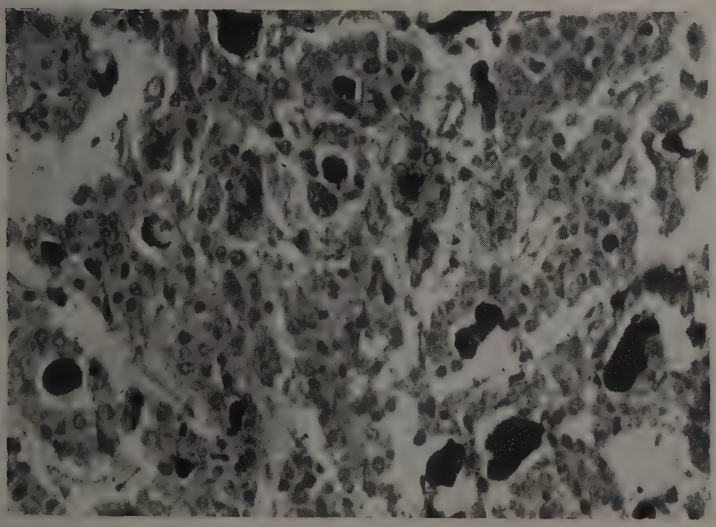


Fig. 2. — Nombreux dispositifs exocrines avec flaques biliaires.

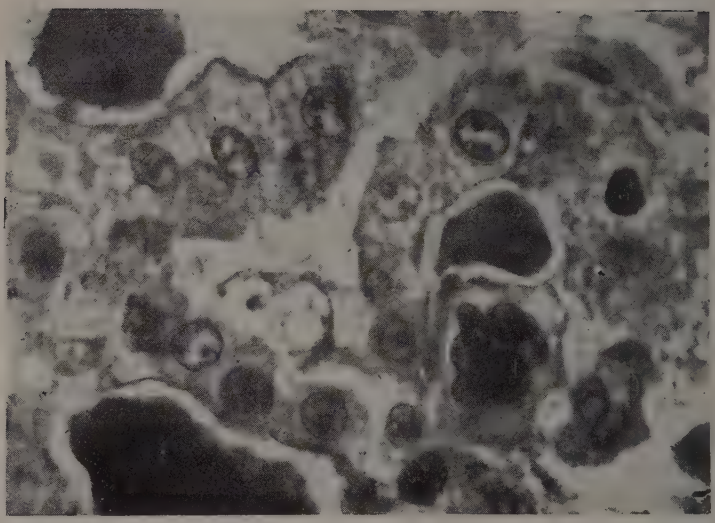


Fig. 3. — Détail d'une structure exocrine, volumineux plasmode épithélial dans le revêtement d'une vésicule.

volume nucléaire. Nous n'avons pas pu déceler de glycogène dans ces formations.

Mais l'indice le plus caractéristique de l'origine hépatique de ce processus néoplasique est la manifestation d'une sécrétion biliaire évidente, confirmée par les réactions histochimiques. La plupart des cavités à structure exocrine renferment des thrombi ou des flaques biliaires de teinte jaune brunâtre ou bronze verdâtre (Pl. III, fig. 2).

Ces masses ne renferment pas de fer (réaction de Perls négative), le test de Stein, pour la caractérisation des pigments biliaires, les fait apparaître en vert émeraude; au Mac Manus, la forte teinte violacée y dénote la présence de muco-polysaccharides.

Le stroma est représenté à peu près uniquement par la paroi des capillaires sinusoïdes. A la périphérie, du côté externe de la tumeur, la prolifération épithéliomateuse est limitée par le périoste dont on reconnaît les deux couches, fibro-élastique et fibreuse. Il en émane de rares cloisons fibreuses, contenant quelques vestiges osseux, qui découpent les massifs cellulaires.

En définitive, la coexistence et l'intrication de deux structures, l'une endocrine et l'autre exocrine, et, plus particulièrement, la manifestation dans les dispositifs exocrines d'une sécrétion de nature biliaire permettent de conclure aisément à une métastase d'un hépatome malin.

Evolution : La mort survient quinze jours après le premier examen et l'autopsie confirme l'existence d'un néoplasme primitif du foie.

Clinique

Les métastases du cancer primitif du foie sont rares en clinique. C'est là une notion classique généralement vérifiée. Ce fait pourrait apparaître paradoxal pour un organe d'une si riche vascularisation, si l'on ne réfléchissait à la rapide évolution de l'affection. De fait, la métastase histologique paraît relativement fréquente, particulièrement dans le poumon. Mais elle n'a pas le temps de se développer.

La rareté des formes cliniques du cancer du foie révélées par une métastase est certaine quelle que soit la race.

On a décrit cependant des formes métastatiques pulmonaires (Mac Kean-Berman), des formes métastatiques cérébrales (Giachetti, Barre et Paillas, Bergeret et Berman).

Les formes métastatiques osseuses sont également rares. On peut citer les observations de White, de Clairmont, de Prym, de Blumberg, de Dykstra, de Mouchet, van Nietzen et Gérard, de Moon, de Sarbeck et Vos, de Brodin, Bolgert et Placa, de Hartmann, Guérin et Oberling, de Boiker, Jacobi et Koven, de Meusels et Hanno, de Neuman, de Berman.

L'accident révélateur de la métastase osseuse a été une fracture pathologique du fémur pour Moon, pour Boeker et coll., pour Ber-

GERET, de l'humérus pour MOUCHET et ses coll., et pour CAMAIN, NAVARANNE et CAYRET.

PRYM décrit le premier une forme métastatique crânienne. BERMAN en rapporte un autre cas avec localisation occipitale accompagnée d'une métastase costale.

PUCCINELLI a publié l'observation d'un homme de 55 ans, frappé de métastases de la base du crâne, du rachis et des côtes.

Dans notre cas, il faut signaler le caractère réellement révélateur de la métastase crânienne, seule la disgrâce physique avait inquiété le sujet.

Les formes métastatiques du cancer primitif du foie chez le Noir n'ont été que rarement signalées.

Intéressent des Noirs, les cas de MOON, de MOUCHET et coll., GESCHIKTER et COPELAND, de BERGERET, de CAMAIN et coll., de BERMAN.

Etude histologique.

Le fait intéressant est que l'aspect architectural et cytologique, la présence de bile, nous aient imposé le diagnostic de l'origine hépatique et même celui de tumeur de la travée (hépatome).

Le caractère amphicrine, à la fois exocrine et endocrine, est évident. Le caractère endocrine est marqué par l'existence de très nombreux capillaires sinusoïdes, au contact des cordons néoplasiques. Ces travées pleines peuvent ménager des cavités de sécrétion de tous stades, depuis l'image en rosette jusqu'à la vésicule microkystique.

Les cellules ont l'aspect des cellules hépatiques, même dans les dispositifs exocrines où seule une mince condensation apicale les limite vers la lumière. Les noyaux sont inégaux, bourgeonnants, parfois multiples. Leur vacuolisation est fréquente et ne nous a pas montré le glycogène vu par ASKANAZY dans certains troubles métaboliques.

L'indice le plus caractéristique de l'origine hépatique est la sécrétion biliaire. La plupart des cavités à structure exocrine renferment des thrombi ou des flaques biliaires de teinte jaune brunâtre ou brun verdâtre. Ces masses ne contiennent pas de fer (réaction de Perls, négative); le *test de Stein*, pour la caractérisation des pigments biliaires, les fait apparaître en vert émeraude ; la *coloration de Mac Manus* y montre des mucopolysaccharides.

Nous observons ici un fait aussi remarquable que celui de la sécrétion hormonale des métastases du cancer thyroïdien.

Cette sécrétion biliaire par les métastases a été relevée dans la littérature dans 39 cas par NINARD, avec une fréquence particulière pour le poumon et l'os.

Boecker et ses collaborateurs ont signalé 9 cas de métastases osseuses où cette sécrétion biliaire est décrite, cas auxquels s'ajoute le leur.

Herxheimer pense qu'il ne s'agirait pas d'une bile normale et les masses jaunes trouvées dans les lumières des tubes auraient un taux anormal d'albumine, supérieur à la moyenne.

La connaissance du rôle du système réticulo-endothélial dans la biligénèse est venu compliquer la question, certains comme Aschoff objectant que le pigment biliaire est présent dans le sang et que les cellules néoplasiques comme les cellules normales se borneraient à l'excréter.

Or, nos coupes, grâce aux réactions histochimiques qui ont pu être pratiquées, nous montrent bien qu'il s'agit de bile proprement dite. Les revêtements des capillaires sinusoïdes contigus des travées sécrétoires sont libres de toute inclusion. La cellule néoplasique de la métastase semble donc agir en tout et pour tout comme la cellule hépatique normale.

* * *

En conclusion, nous ne pouvons faire que nôtre l'opinion de Ch. Oberling : « Pour certains cancers, la ressemblance avec le tissu d'origine est tellement frappante que l'histologiste peut, sans crainte de se tromper, donner des indications précises sur leur point de départ. Cette ressemblance n'est pas uniquement d'ordre structural, elle est fonctionnelle aussi. C'est ainsi que certains cancers du foie sécrètent de la bile, même au niveau des foyers secondaires (métastases) qui sont apparus en différents points éloignés de la tumeur, tel que le poumon ou l'os ».

Chaire de Clinique et de Médecine Tropicale de Bordeaux (Professeur H. Bonnin).

Bibliographie

Barre (J. A.) et Paillas (J.). — *Marseille Méd.*, 1934, 1, 159-166.
Bergeret (Ch.). — *Bull. Méd. A. O. F.*, 1946, 1, 5.
Berman (C.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1951, 25, 2, 1034-1035.
Blumberg (F.). — *Frankfurt-Ztschr. fur Path.*, 1912, 10, 186-205.
Boeker (H.), Jacobi (M.) et Koven (M. T.). — *Ann. Inst. Med.*, 1937, 10, 1212-1221.
Brodin (P.), Bolgert (M.) et Placa (A.). — *Ann. Anat. Path.*, 1935, 12, 355-359.
Camain (R.), Navaranne (P.) et Cayret (A.). — *Bull. Méd. A. O. F.*, 1951, 3-4, 191.
Clairmont (P.). — *Arch. fur Klin Chir.*, 1909, 89, 513.
Culpeper (Al.) et von Hamm (E.). — *Am. J. Cancer*, 1934, 21, 355-362.

Dykstra (O. H.). — *Ned. tyds. v. geneesk.*, 1919, **69**, 1919-1920.
Geschickter (C.) et Copeland (M.). — *Amer. J. Cancer.* Tumors of boue. N. Y. City 1931, 532.
Geyer (A.). — *Bull. Méd.-Chir. A. O. F.*, 1946, **13**, 3.
Giachetti (C.). — *Riv. di. path. nerv.*, 1907, **12**, 149-156.
Gregory (R.). — *Arch. Int. Med.*, 1939, **64**, 566-568.
Hartmann (H.), Guérin (P.) et Oberling (C. R.). — *Mém. Acad. Chir.*, 1936, **62**, 13, 578-581.
Herxheimer. — *Zentralbl. f. allg. Path.*, 1902, **13**, 705 ; 1906, **17**, 724 ; 1908, **19**, 705.
McKean (R. M.). — *Am. J. Med. Sc.*, 1922, **163**, 710-723.
Menzels (M.) et Hanno (H. A.). — *Gastro-Entérol.*, 1944, **3**, 206-213.
Moon (V. H.). — *Arch. Path.*, 1929, **8**, 938-943.
Mouchet (R.), van Nietsen (R.) et Gérard (P.). — *Ann. Soc. Belge méd. Trop.*, 1922, **2**, 253-256.
Neumann (M. A.). — *Am. J. Path.*, 1944, **20**, 895-909.
Ninard (B.). — Tumeurs du foie, 1950, Paris, Le François, édit.
Prym (P.). — *Frankfurt Ztschr. f. Path.*, 1912, **10**, 170-173.
Puccinelli (E.). — *Arch. Ital. Anat. e. ist. patol.*, 1930, **5**, 1, 781-794.
Surbek (K. E.) et Vos (J. J.). — *Th. Geneesk. Tyds. v. Nederl. Indie*, 1934, **75**, 239.
Weber (E. P.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1916, **10** (clin. sect.), 30-32.
White (C. P.). — *Brit. Med. J.*, 1899, **1**, ii, 1347.

STAPHYLOCOCCIE PULMONAIRE A FORME PSEUDO-TUMORALE BILATÉRALE. ANTIBIORÉSISTANCE. GUÉRISON CHIRURGICALE

Par G. V. M. LÉVY-CAVALLERI et Henri CARTILLIER (*)

La question des staphylococcies paraît actuellement revêtir un aspect nouveau. Le regain d'actualité qui s'y attache est loin d'être épuisé, mais il semble bien que la vieille notion classique des affections à staphylocoques s'est sérieusement déplacée.

Ces maladies, qui sont l'objet de publications de plus en plus nombreuses paraissent devoir leur évolution à l'action des antibiotiques dont la grande vogue, loin d'avoir fait disparaître le staphylocoque, semble, d'une manière paradoxale, avoir exalté sa virulence et modifié son tropisme. C'est ainsi qu'alors il était classique de considérer que le staphylocoque doré ne donnait qu'exceptionnellement des septicémies ou septicopyohémies et ce, uniquement, lorsqu'il se développait sur un terrain débilité, on voit actuellement une floraison de publications parlant de localisations intestinales irréductibles, de localisations viscérales diverses et en particulier de localisations pulmonaires.

(*) Séance du 8 juin 1955.

L'examen de la littérature et des communications récentes illustre le fait que le parenchyme pulmonaire semble devenir un terrain de choix pour le staphylocoque. Par contre, les localisations rénales, urinaires, ou nerveuses, sont de moins en moins rapportées par les auteurs.

Nous présentons aujourd'hui l'observation d'une malade atteinte de volumineux staphylomes pulmonaires bilatéraux.

Observation. — Il s'agit d'une femme d'une trentaine d'années, de race blanche, mère de famille, jusque-là en parfaite santé. Elle est admise à l'hôpital le 4-11-1954 à la demande de son médecin traitant pour « hépatite amibienne ». La maladie avait débuté le 19-10-1954 par une fièvre élevée à 39°5 et, dit l'observation : foie augmenté de volume et douloureux dans sa totalité.

L'état ne s'étant pas amélioré malgré l'administration d'émétine aux doses classiques et la prescription successive de pénicilline (4.000.000 U. I.), de tifomycine (8 g.), de terramycine (8 g.), la malade a été hospitalisée.

A l'admission, malade pâle et dyspnéique, incapable de rester assise, lipothymique ; la température est aux environs de 39°, le pouls très accéléré à 130. On note une hyperesthésie cutanée douloureuse avec aspect furfuracé et desquamant de la peau. Malgré les difficultés de l'examen, le foie paraît normal dans ses limites ; la rate est très volumineuse, dure et douloureuse, son bord antérieur perceptible aux environs de l'ombilic.

L'examen des poumons révèle un foyer de râles congestifs dans la région mamelonnaire droite avec présence de sous-crépitants aux deux bases.

Le cœur, bien que tachycardique, est normal dans ses dimensions et dans ses bruits. T. A. 10/6.

L'examen du système nerveux ne révèle rien de particulier.

Il existe enfin un volumineux anthrax de la fesse droite, dont le début remonte aux premiers jours de la maladie.

Le diagnostic provisoire est celui d'une septicémie consécutive à un anthrax.

Le même jour, crise de toux avec petite hémoptysie, point de côté violent sur la ligne axillaire droite.

Des examens complémentaires biologiques et radiologiques sont pratiqués immédiatement.

Le frottis sanguin montre l'absence de parasites dans le sang. La numération et la formule sanguine prouvent une hyperleucocytose à 34.000 G. B. avec polynucléose dominante (91 o/o des éléments). Le chiffre des hématies est de 4.300.000. Les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Les urines présentent des traces d'albumine, absence de sucre, quelques leucocytes et cristaux d'oxalate.

L'état de faiblesse extrême de la malade nous oblige à limiter nos investigations à une radiographie pulmonaire pratiquée en décubitus. Celle-ci révèle (Pl. V, fig. 1) :

1) A droite, une volumineuse opacité d'aspect ovalaire à grand axe oblique en haut et en dedans, occupant toute la partie moyenne du

champ pulmonaire droit, du hile à la ligne axillaire. Au sein de cette opacité peu dense et homogène se détache une opacité ovoïde très dense, aux contours nets, mesurant 4 cm. 4 × 7 cm.

Il existe en outre une opacité en voile de cul-de-sac externe et une opacité arrondie, en foyer sous-claviculaire peu dense.

Le diaphragme droit apparaît comme soulevé par rapport au gauche.

2) A gauche, la base est occupée par une opacité à limite supérieure convexe, partant du diaphragme au voisinage de la pointe du cœur et se dirigeant vers la ligne axillaire, passant en pont au-dessus du cul-de-sac pleural externe. A la partie moyenne du poumon gauche, semis d'opacités micronodulaires.

Radiologiquement, on est conduit à la discussion du diagnostic des images arrondies du thorax. Le contexte clinique oriente vers un abcès du poumon avant le stade d'excavation et plus particulièrement vers une forme pseudo-tumorale d'une staphylococcie pulmonaire (staphylome).

Au point de vue abdomen, la radio montre une distension des anses grêles avec aérocolie masquant les contours de la rate et du foie.

Le résultat de l'hémoculture nous parvient le 6-11-1954. Elle décèle l'existence d'un staphylocoque doré sensible à la chloromycétine mais insensible à la pénicilline, l'auréomycine, la streptomycine, l'érythromycine et la magnamycine.

Entre-temps l'état de la malade est resté stationnaire au point de vue général. L'auscultation pulmonaire révèle maintenant l'existence d'un souffle tubaire dans la région sous-mamelonnaire droite avec râles crépitants fins et couronne de sous-crépitants.

Le diagnostic de septicémie à staphylocoque avec localisations pulmonaires multiples est maintenant bien établi et la thérapeutique s'oriente vers la prescription de tifomycine. On y associe essentiellement cortine, vitaminothérapie (complexe B, C) et alcool intraveineux. L'administration d'érythromycine sera maintenue par intermittence afin d'éviter les accidents digestifs.

Dans les jours qui suivent, et malgré cette thérapeutique, l'état pulmonaire va en s'aggravant encore que l'état général soit meilleur et que la température soit subnormale.

L'examen radiologique du 16-11-1954, pratiqué dans des conditions toujours aussi délicates montre (Pl. V, fig. 2) :

1) A droite, l'opacité arrondie de la partie moyenne ne tranche plus que faiblement sur la réaction périfocale. Sa tonalité radiographique est presque aussi dense et occupe maintenant toute la base droite. Les contours de diaphragme restent faiblement visibles. Sa limite supérieure s'est sensiblement élevée et vient presque en contact avec le petit foyer d'opacité sous-claviculaire externe dont le centre semble s'être creusé et forme maintenant une image claire.

2) A gauche, on note l'existence au niveau de la base, d'une volumineuse image hydroaérique qui paraît bien sus-diaphragmatique et que l'on interprète comme un épanchement pleural cloisonné.

Il existe en outre deux nouveaux foyers rétroclaviculaires d'opacités arrondies, l'un, très net, de 2 cm. 5, l'autre plus pâle.

On assiste donc à l'extension du foyer pulmonaire droit, à l'excavation du foyer pulmonaire gauche, à l'apparition de foyers multiples au niveau des sommets.

TOME XLVIII
PLANCHE V
Communication :
G. V. M. LÉVY-CAVALLERI
et H. CARTILLIER

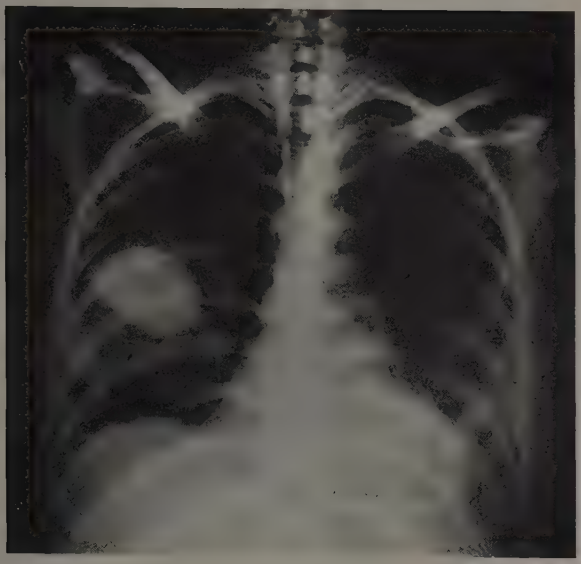


Fig. 1.

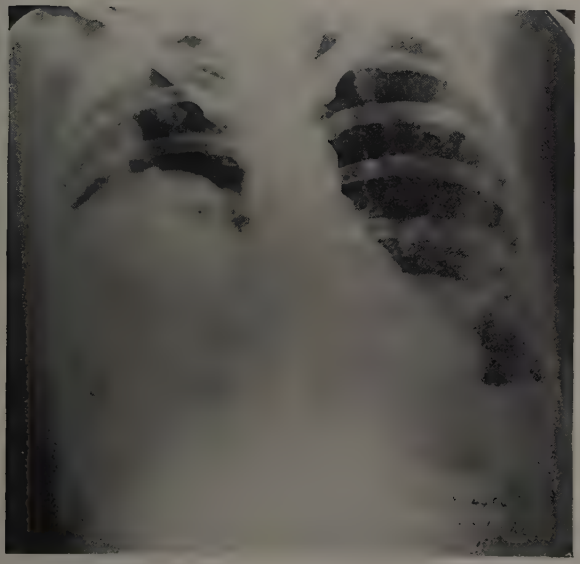


Fig. 2.

L'examen sanguin montre toujours une leucocytose (31.600) avec polynucléose (89 o/o) sans anémie. L'état général reste satisfaisant.

Le 22-11-1954, on note peu de modifications depuis les derniers clichés, soit :

A droite, les 2/3 inférieurs du champ pulmonaire sont toujours occupés par une énorme opacité arrondie. Le cliché de profil montre deux opacités arrondies accolées dont la superposition à la partie moyenne explique l'aspect très dense observé en leur centre. Peu de modifications du foyer apical sous-claviculaire.

A gauche, volumineuse image hydroaérique, objectivée par un cliché de face, en décubitus latéral gauche. Pas de modification de l'aspect des autres foyers apicaux.

L'état général s'améliore sensiblement. Depuis cette date, la température reste entre 37 et 37°7. La malade se sent mieux, bien que l'examen somatique ne montre pas de changement.

L'expectoration s'est installée; rare, elle contient : cocci gram + groupés en grappes et quelques chaînettes de cocci plus petits gram + rares spores mycéliennes. Recherche de BK négative.

Un examen radiographique pratiqué le 11-12-1954 donne lieu aux observations suivantes.

De face, en décubitus dorsal, aspect global inchangé de l'image thoracique, les limites de l'opacité droite ont peu changé, mais son centre paraît s'être sensiblement éclairci. A gauche les limites supérieures de l'image hydroaérique de la base sont plus floues.

De face, en décubitus latéral gauche, volumineuse image hydroaérique gauche avec niveau liquidien net. Grosse image hydroaérique droite en bordure de la ligne axillaire, s'étendant du cul-de-sac externe jusqu'au tiers supérieur du champ pulmonaire. La topographie exacte est difficile à préciser : s'agit-il d'une collection intrapleurale ou d'une collection purulente d'abcès du poumon ?

Par ailleurs les foyers secondaires sous-claviculaires droits et du sommet gauche ont donné à leur tour des images hydroaériques.

L'évacuation de la malade est décidée, en vue d'une intervention précise et non mutilante. Le transport par voie aérienne a lieu le 4-12-1954, sous déconnection neuro-végétative et la malade est hospitalisée à l'arrivée au Centre Médico-Chirurgical de Passy (docteur Monod) le 5-12-1954. Voyage parfaitement supporté sans accident.

Une première intervention (pneumotomie du gros abcès du lobe inférieur droit) a lieu immédiatement.

Par la suite, cette malade subira des interventions itératives : le 13-12-1954 nouvelle pleurotomie et pneumotomie droite pour drainer les deux poches d'abcès médiastinal et interlobaire; le 16-12-1954 pneumotomie gauche avec ablation d'un séquestre fibrineux et pulmonaire.

Dès le 4-1-1955 les deux champs pulmonaires sont redevenus clairs et à partir du 1er février les plaies pariétales sont fermées, la malade n'expectore plus, l'état général est redevenu excellent.

Ainsi nous retenons de cette observation un certain nombre de points déjà mis en lumière par différents auteurs :

1) L'affection apparaît après un accident initial cutané banal : poussée de furonculose, anthrax.

Secondairement apparaissent des signes de septicopyohémie avec

localisation séméiologique dans l'appareil respiratoire. Toutefois les signes sont parfois diffus. Dans ce cas ils ont fait errer le diagnostic de départ autour de la région hépatique (malade hospitalisée pour hépatite amibienne).

2) C'est l'examen radiologique qui a permis d'établir un diagnostic de localisation certain. Il semble bien que nous nous soyons trouvés en présence d'une de ces formes pseudo-tumorales décrites par Paliard et ses collaborateurs. C'est le staphylome, image ronde, opaque, nettement délimitée, de teinte homogène, de densité forte, de dimensions importantes (7 cm. de diamètre pour l'image du poumon droit, 5 cm. pour celle du poumon gauche), dimensions nettement supérieures à la moyenne de celles rapportées par différents auteurs. Il s'y est surajouté secondairement des images d'infiltrations multiples de la taille plus classique d'une prune ou d'une grosse cerise.

Le bloc dense du poumon droit était entouré d'une réaction périfocale nuageuse de 10 cm. de diamètre, qui est allée en s'opacifiant par la suite.

L'évolution vers l'abcédation de ces staphylomes s'est faite très lentement. Il a fallu plus de quinze jours pour que se constitue une image hydroaérique à gauche et quatre semaines pour celle de droite.

Les difficultés d'examen radiologique présentées par cette malade, à l'état général très déficient, dyspnéique, dont la mobilisation constituait à chaque examen une aventure périlleuse et un problème technique nous a contraint à des examens rapides (radiographie en décubitus dorsal à 1 m. 20), ne pouvant réaliser des incidences complémentaires de profil en position debout. Ce n'est que lorsque l'état général s'est amélioré que nous avons pu recourir aux incidences de face en décubitus latéral et de profil.

3) Au point de vue évolution et traitement, cette staphylococcie présentait une forte résistance aux antibiotiques. Le cas de cette malade vient illustrer les remarques de M. Laporte au cours de la 51e session des Assises Nationales de Médecine. Nous avons, nous aussi, l'impression que la médication par antibiotiques doit toujours être soutenue assez longtemps et que les changements et variations, sont toujours nocifs. On peut même, dans ce cas, se demander si l'essai successif de différents antibiotiques n'est pas la cause de cette antibiorésistance à laquelle nous nous sommes heurtés. Ajoutons enfin que la thérapeutique suivie et continuée rend compte de l'amélioration paradoxale de l'état général en discordance avec l'aggravation pulmonaire clinique et radiologique. Enfin, nous pensons que c'est grâce à l'érythromycine que nous

avons évité le développement d'une staphylococcie digestive malgré la quantité et la durée de la cure par antibiotiques.

4) L'évacuation d'une malade atteinte de volumineux staphylomes noyant la presque totalité du parenchyme pulmonaire et en voie d'abcédation, posait pour nous un problème tragique. Le sujet lipothymique et dyspnéique, menacé d'un vomique cataclysmique, supporterait-il le voyage avion pendant douze heures dans une atmosphère qui, bien que climatisée et pressurisée à 2.000 m. risquait de déclencher l'accident fatal ? Ce problème, nous l'avons abordé, poussés par une nécessité absolue et résolu avec l'aide d'une déconnection neuro-végétative. Effectivement, et à notre grand soulagement, la malade a parfaitement supporté le transport avion, démontrant l'efficacité du magnifique moyen qui est à notre disposition.

5) Pour nous, médecins coloniaux, se pose enfin la question du terrain et de l'ambiance climatique. Il y a longtemps que l'on sait que le staphylocoque est particulièrement virulent dans l'atmosphère tropicale. Dans ce cas il paraît avoir réalisé une forme d'une exceptionnelle gravité et dont seule la chirurgie a pu venir à bout.

Il nous a paru intéressant de rapporter cette observation et les quelques commentaires qu'elle appelle, pour démontrer que contrairement à ce que pensent de nombreux auteurs, les staphylococcies pulmonaires n'obéissent pas toujours entièrement aux antibiotiques et que dans les régions éloignées de secours chirurgicaux spécialisés il convient de se souvenir que grâce à l'avion, tout malade peut bénéficier du même avantage qu'en métropole, à condition d'être rendu transportable.

Hôpital général-Douala.

Bibliographie

Beau-Dorland-Magnet. — Un cas de staphylococcie pulmonaire à foyers multiples associée à une ostéomyélite massiro-iliaque et coxo-fémorale. *Société F. d'Er. médicale*, 9 décembre 1952.

Berger (J.) et Worms. — Septicémie à staphylocoques avec déterminations pulmonaires multiples. Traitement de l'anatoxine et le sérum antistaphylococcique. Guérison. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, 141.

Boulouys (S.), Levere (F.), Pélissier (M.), Leenhardt (P.) et Bruschet (S.). — Quelques aspects de staphylococcies pulmonaires. *J. Radiol.*, 1953, **34**, 5-6, 385.

Camelin (C.), Verrier (A.) et Carnung (H.). — Bulles et foyers ronds dans les staphylococcies pulmonaires. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, 65-68.

Caubet (M.). — Les staphylococcies pulmonaires en Indochine. Réunion Médicale de Saïgon-Cholon. *Presse Méd.*, 1953, 516.

Chalnot (M.). — Etat actuel du traitement chirurgical des abcès pulmonaires. *Sem. des Hôpitaux*, 18 janvier 1950, 182.

Dufour (P.) et Grenot (P.). — Sur un cas de staphylome du poumon. *J. Radiol.*, 1947, **28**, 5-6, 267.

Duroux (A.), Tabusse (L.) et Ablard (G.). — Staphylococcie pulmonaire ayant simulé une tuberculose. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 720-722.

Kourilsky. — Assises nationales de Médecine Hôtel-Dieu 13 janvier 1955. Rapport sur les staphylococcies pleuro-pulmonaires.

Lagarde (J.-L.) et Julien (W.). — Image de pseudo-tuberculose pulmonaire au cours d'une pyohémie à staphylocoques. Guérison et nettoyage radiologique par la pénicilline. *Rev. tuberculose*, 1944-1945, **9**, 11-12, 386-388.

Langs-Waeckel et Braun. — *J. Radiol.*, 1954, **35**, 1-2, 127.

Lemierre et Worms (R.). — Déterminations respiratoires des staphylococcies, *in Traité de Médecine*, **1**, 74. Masson et Cie édit. Paris, 1948.

Martin (P. L.) et Bricaud (H.). — Les localisations pulmonaires des staphylococcémies. *J. M. Bordeaux et S. O.*, février 1951, 2, 302-320.

— Etude radiologique des localisations pulmonaires des staphylococcémies. *J. Radiol.*, 1951, **32**, 11-12, 964.

Mattei (Ch.), Audier (M.), Sarradon (P.) et Simonin (R.). — Opacités nuageuses et images d'abcès pulmonaires sans signes cliniques au cours des staphylococcies graves de la peau. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1946, 16, 698-702.

Meyer (A.), Coudraud et Ribierre. — Formation kystique aérienne apparue après un abcès du poumon. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, 751-755.

Meyer (A.), Mantoux (G.) et Cotlenko (Mme). — Staphylococcie pulmonaire à forme pseudo-tuberculeuse. A propos de deux observations. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Paris*, 1939, 694-704.

Michon (P.) et Michon (I.). — Staphylococcie de haute gravité avec manifestations pleupulmonaires. *Presse Méd.*, 1954, 86, 1790.

Monod (M.), Lévy-Cavalleri (O.), Djazaeri et Cartillier (H.). — Staphylococcie pulmonaire multiple. *Les amis de l'Union Française et de la France Métropolitaine*, 1955, 4, 6.

Paisseau, Weill et Goutner. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Paris*, 1939, 519.

Paliard, Galy et Dumarest. — Images radiologiques bulleuses et staphylococcie pulmonaire. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1947, 687-691.

Pellegrino (A.) et Douerin (P.). — Considérations sur quelques aspects radiologiques des localisations pulmonaires au cours des staphylococcémies. *Bull. Méd. de l'A. O. F.*, 1954, **11**, I.

Raber (R.), Hauwald et Reber (A.). — A propos d'une staphylococcie pulmonaire. *J. Radiol.*, 1954, **35**, 11-12, 927.

Rousseau. — Abcès pulmonaire imagos pseudo-kystiques. *Laval Médical*, 1947, 2 à 121.

Santy, Bérard et Galy. — Deux observations de staphylococcie pulmonaire à opacités bilatérales. *Soc. Méd. du Nord*, 27 septembre 1946.

Kyste et abcès du poumon. *Paris Médical*, 1946, **9**, 89.

Fig. 1. — Béri-béri. — Hypertrophie des mollets par myosite des muscles jumeaux.

Tessier (R.), Petriat (A.), Castaing (R.), Martin (P. L.), Achille (Mlle F.) et Torlois (M.). — Staphylococcie pulmonaire et phlegmon de la gaine du psoas. *Société Médicale des Hôpitaux de Bordeaux*, 19 janvier 1954, *Presse Méd.*, 1954, 35, 751.

Traissac (F.-J.). — Quelques aspects nouveaux des infections à staphylocoques. *J. M. Bordeaux et S. O.*, octobre 1952, 10, 955-964.

Trocme (P.), Carré (G.) et Chedal. — Sur quelques formes de staphylococcie pulmonaire et leur traitement, 11 cas. Société Française de Path. respiratoire (11 janvier 1953). *Presse Méd.*, 1953, 516.

Worms (R.) et Masse (Mme N. P.). — Bulles staphylococciques du poumon. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, 776.

A PROPOS DU « MYŒDÈME SOCIO-PHYSIOLOGIQUE DE LACROIX » (**) : ŒDÈME DES MOLLETS D'ORIGINE BÉRI-BÉRIQUE

Par M.-L.-R. MONTEL (*)

Je projette une photo d'œdème des mollets observé en Cochinchine chez un béri-bérique (Pl. VI, Fig. 1). Le fait n'est pas rare ; il frappe par un contraste curieux entre des mollets gonflés apparemment musculeux et la déchéance physique habituelle chez un malade carencé en vitamine B (le sujet était cachectique). R. patellaire = O.

La biopsie a montré la dégénérescence musculaire, la disparition partielle de la fibrillation et l'œdème interfasciculaire (myosite des jumeaux).

LES ISO-IMMUNISATIONS D'ORIGINE FŒTALE A LA MARTINIQUE

Par Etienne MONTESTRUC (***)

Parmi les activités incombant à un Centre de Transfusion Sanguine, la recherche des anticorps irréguliers chez les donneurs, est l'une de celles représentant un grand intérêt pratique. Outre les donneurs, le dépistage de l'iso-immunisation fœtale par le *service Rh prénatal*, est entré dans la pratique courante de ces Centres de Transfusion.

A la Martinique, le facteur Rhésus a été recherché sur plusieurs

(*) Séance du 11 mai 1955.
(**) *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48**, 2, 185.
(***) Séance du 8 juin 1955.

milliers d'individus et 95 o/o environ de ceux-ci ont été trouvés porteurs d'un facteur Rhésus positif (— 85 o/o en France Métropolitaine) (1, 2, 3).

Le très fort pourcentage d'individus porteurs d'un facteur Rhésus positif rend infiniment plus rares qu'en France Métropolitaine les cas d'iso-immunisation Rh (notons que Cazal, recherchant cette iso-immunisation chez toutes les femmes enceintes adressées au Laboratoire Départemental des Pyrénées-Orientales a trouvé : 0,927 o/o d'immunisation chez les femmes enceintes Rh négatives dont le mari est Rh positif et 0,136 o/o parmi toutes les femmes enceintes, c'est-à-dire qu'une femme ayant eu un ou plusieurs enfants a une chance sur 1.000 d'être immunisée, et qu'une femme Rh négative dont le mari est Rh positif a une chance sur 100 de l'être) (4).

De fait, en 1953, 1954 et les cinq premiers mois de 1955, nous n'avons trouvé sur 114 femmes enceintes, chez lesquelles il pouvait être soupçonné une iso-immunisation, que cinq femmes Rhésus négatives et, la recherche des iso-agglutinines anti-Rh, par le test sur lame, n'a permis de déceler aucun cas d'iso-immunisation. Ces résultats montrent que les cas d'iso-immunisation anti-Rh d'origine fœtale sont, pour la raison déjà indiquée du très fort pourcentage de sujets Rh positifs, très rares chez les femmes antillaises.

Cependant, parmi les femmes enceintes adressées au Centre de Transfusion Sanguine pour la recherche du facteur Rhésus, certaines, présentant un facteur Rhésus positif, avaient dans leurs antécédents des épisodes pouvant, chez leurs nouveau-nés, être rapportés à la maladie classique hémolytique.

Les iso-immunisations anti-Rh d'origine fœtale, si elles sont, et très loin, le plus fréquemment rencontrées ne sont pas les seules en cause dans la maladie hémolytique du nouveau-né.

L'étude des donneurs universels dangereux dont l'existence même a été niée pendant de longues années, montre qu'il existe des iso-immunisations du groupe ABO et, plus particulièrement des iso-immunisations anti-A1.

C'est en 1911 qu'Ottenberg a appelé « donneurs universels » les sujets du groupe O, c'est-à-dire les sujets dont les hématies ne contiennent aucun des deux agglutinogènes A et B. Toute action des agglutinines anti-A et anti-B des receveurs contre les hématies injectées appartenant à ces sujets du groupe O se trouve donc écartée (5).

Cependant, malgré que, pendant des années, aucun incident sérieux n'ait été signalé au cours de transfusion de sang O, les premiers, Levine et Mabée (6) en 1925, puis Hesse (7) en 1935, exprimèrent des réserves qui ne furent nullement retenues. On parla même de « prétendus donneurs universels dangereux ».

D'ailleurs, les travaux de Moureau (8 et 9), de 1938 à 1945, permirent de montrer que les diverses pulpes d'organes de sujets A possédaient un certain pouvoir de neutralisation vis-à-vis de l'agglutinine anti-A et ceci expliquait, pour lui, l'absence d'accidents constatés lorsqu'un sujet du groupe A reçoit des hématies de sang O possédant des agglutinines anti-A.

En 1942, Aubert, Boormann, Dodd et Loutit (10), injectant à des volontaires A, 500 cm³ de plasma de donneurs universels contenant une agglutinine anti-A, dont le titre dépassait 1/512, constataient chez ces receveurs des signes d'hémolyse et il fut alors jugé prudent, dans le cas de transfusions abondantes de sang ou de plasma de donneurs universels de neutraliser l'agglutinine anti-A, *in vitro*, par l'addition de substances solubles du groupe A (Tisdall, 1946) (11).

Mais, les travaux de Witebsky (62), l'amenèrent à constater que dans certains cas, l'agglutinine anti-A n'était que partiellement neutralisée et il appela cette agglutinine non absorbable du nom d'*agglutinine immune anti-A*, par analogie avec l'*agglutinine immune anti-Rh*. Et ainsi furent expliqués les accidents rares sans doute, à type d'hémolyse survenant chez les sujets A, après transfusion de sang de donneurs universels.

Des observations de plus en plus nombreuses furent publiées : par Erwin et Young (13), Israel et ses collaborateurs (14), par Dausset et Widal (15), par Groverasmussen (16), par Jossa (17), par André, Dreyfus et Salmon (18). Des cas mortels furent même observés et, au premier Congrès National de Transfusion Sanguine à Alger en 1953, André et ses collaborateurs (19) présentèrent une importante étude concernant les donneurs universels dangereux en précisant : les caractères cliniques des accidents provoqués, les caractères sérologiques des anticorps immuns responsables, la durée de leur persistance et, enfin, la recherche de la prévention de tels accidents.

L'immunisation des sujets O contre la substance A peut être due à plusieurs causes :

1° hétérohémothérapie d'un sang A à un sujet O ;

2° transfusion de sang O non additionné de substance de Witebsky quand le malade n'est pas groupé ;

3° injection de plasma ou de sérum humain d'un sujet A à un sujet O ;

4° la grossesse, lorsque le fœtus est du type A sécréteur et la mère O ;

5° la vaccination par l'anatoxine diphtérique et tétanique dont le caractère antigénique est lié à la présence dans le milieu de culture de panses de porc riches en substance A (Dausset et Widal Moulec) (15) ;

6° la sérothérapie antitétanique ou antidiphtérique, si le sérum utilisé est *purifié* par digestion enzymatique à la peptine (André) (19).

D'autres causes restent certainement encore à découvrir.

La durée de l'immunisation est très variable et André et ses collaborateurs ont montré que l'anticorps immun disparaît quelquefois en quelques semaines, quelquefois persiste jusqu'à vingt mois après l'immunisation. Ils ont même pu rencontrer un anticorps immun anti-A encore très puissant chez une femme O, ayant eu un enfant quatre ans auparavant, aucune cause connue d'immunisation n'ayant été retrouvée dans l'intervalle.

Les anticorps immuns paraissent agir seulement sur les globules rouges anti-A1 et non sur les globules rouges anti-A2.

Enfin les caractères sérologiques des anticorps immuns sont les suivants : titre très élevé en milieux albumineux, persistance des anticorps après chauffage (alors que les anticorps naturels sont détruits), enfin présence d'une hémolysine anti-A1.

Nous avons donc recherché dans tous les cas d'accidents hémolytiques de nouveau-nés, lorsque la mère appartenait au groupe O avec facteur Rhésus positif et le père au groupe A1 ou A1B, les anticorps immuns anti-A1.

Deux fois nous avons pu mettre en évidence ces anticorps.

Cas n° 1 (docteur A. Vildrin) :

1er et 2e enfants nés normalement.

Le 3e est mort quelques jours après l'accouchement avec un ictère très foncé.

Le 4e a présenté également à sa naissance un ictère très foncé avec entérorragies et a survécu.

Sérologie négative chez le mari et chez la femme.

Tous deux présentent un facteur Rhésus positif, mais la femme appartient au groupe O et le mari au groupe A1B.

Les recherches effectuées en ce qui concerne les anticorps anti-A1 chez cette femme ont donné les résultats suivants :

Agglutinine :

Sérum non chauffé :

Titre en saline.	1/128
Titre en albumine. . . .	1/1024

Sérum chauffé à 70° pendant 10 minutes :

Titre en saline.	0
Titre en albumine. . . .	1/512

Hémolysine : +++ (*).

(*) L'hémolyse a été recherchée par une méthode très simple devenue dans notre laboratoire une méthode de routine tout en offrant une garantie suffisante ; à deux gouttes de sérum à examiner, on ajoute deux gouttes de complément de cobaye dilué au 1/10, puis une goutte à 10 o/o en eau physiologique de globules rouges A1 (André) (19). On laisse 1/2 heure au bain-marie à 37°.

Cas n° 2 (docteur P. Cazanove) :

1er enfant né normalement.

2e enfant mort dans les jours ayant suivi l'accouchement avec un ictère très foncé.

3e enfant mort également dans les jours ayant suivi l'accouchement avec un ictère foncé et des signes nerveux ayant pu en imposer pour un tétanos à la sage-femme et qui sont fréquents dans la maladie hémolytique du nouveau-né, précédant de peu le terme fatal : syndrome du type *pallido-strié* (spasmicité plus ou moins accentuée prédominant aux extrémités et à la nuque, absence de signes pyramidaux, parfois convulsions, en outre difficulté fréquente de la déglutition, troubles du rythme respiratoire).

Sérologie négative chez les deux conjoints.

Tous deux présentent un facteur Rhésus positif ; la femme appartient au groupe O, le mari au groupe A1.

Les recherches effectuées en ce qui concerne les anticorps anti-A1 ont donné les résultats suivants :

Agglutinine :

Sérum non chauffé :

Titre en saline.	1/64
Titre en albumine. . . .	1/1024

Sérum chauffé à 70° pendant 10 minutes :

Titre en saline.	0
Titre en albumine. . . .	1/256

Hémolysine : +++.

Les résultats sérologiques obtenus dans les deux cas, témoignent bien d'une iso-immunisation anti-A1 chez ces deux femmes. Aucune des deux n'avait été traitée par hétérohémothérapie, n'avait reçu ni transfusion sanguine, ni plasma ou sérum humain, n'avait été vaccinée par l'anatoxine tétanique ou diphtérique, n'avait été soignée par injection de sérum anti-tétanique ou anti-diphtérique. Les accidents hémolytiques graves des nouveau-nés survenant après des grossesses antérieures ayant donné naissance à des enfants normaux, les caractéristiques de ces accidents, l'appartenance des maris au groupe A1, sont autant d'arguments pour ramener à une cause fœtale cette iso-immunisation, chez ces femmes appartenant au groupe O et possédant, comme leur mari, un facteur Rhésus positif.

Résumé et conclusions

La recherche des iso-immunisations d'origine fœtale à la Martinique chez des femmes enceintes dont les antécédents pouvaient faire penser à des iso-immunisations a permis de constater la

rareté de l'iso-immunisation anti-Rh, comme le laissait supposer la plus grande fréquence du facteur Rhésus positif chez les populations antillaises (95 o/o).

Mais cette recherche, pratiquée pendant deux ans et demi a permis de déceler deux cas d'iso-immunisations anti-A1 chez ces femmes à facteur Rhésus positif et dont les maris appartenaient au groupe A1.

Le dépistage des anticorps irréguliers chez les donneurs du groupe O et aussi chez les femmes du même groupe possédant un facteur Rhésus positif, et dont les antécédents font suspecter une iso-immunisation, est donc d'un intérêt certain.

Pratiquement (l'anticorps immun paraissant agir seulement sur les globules rouges A1 et non sur les globules rouges A2 et les anticorps immuns anti-B étant extrêmement rares, toujours très faibles et n'ayant jamais été signalés comme étant la cause d'accidents), ce dépistage se fera très facilement par la recherche de l'hémolysine anti-A1, toujours présente chez les sujets iso-immunisés.

Bibliographie

1. Montestruc (E.). — *Le Sang*, 1953, 24e année, 6.
2. Montestruc (E.). — *Premier Congrès National de Transfusion Sanguine*, 1954, Masson et Cie, éditeurs.
3. Montestruc (E.). — *Archives de l'Inst. Past. de la Martinique*, 1953, 6, 4, 40-42.
4. Cazal. — *Rapport sur le Centre de Transfusion Sanguine et de dessiccation du plasma de Montpellier pendant l'année 1954.*
5. Ottenberg (R.). — *J. Exp. Méd.*, 1911, 13, 425.
6. Levine et Mabbée. — *Journ. of Immunology*, 1923, 8, 425.
7. Hesse (E.). — *Dish. Z. f. Chirurg.*, 1935, 245, 372.
8. Moureau (P.). — *Presse Méd.*, 1938, 46, 958.
9. Moureau (P.). — *Rev. Belg. Sc. Méd.*, 1945, 16, 4.
10. Aubert (F. F.), Boormann (K. E.), Dodd (B. E.) et Loutit (J. F.). — *Brit. Med. Journ.*, 1942, 1, 659.
11. Tistall (L. H.) et coll. — *Ann. J. Clin. Path.*, 1946, 16, 193.
12. Witebsky (E.). — *Blood*, 1948, 3, suppl. 2, 66.
13. Ervin (D. M.) et Young (L. E.). — *Blood*, 1950, 5, 61 ; *Blood*, 1950, 5, 553.
14. Israel (R.) et coll. — *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 23-24, 1175.
15. Dausset (J.) et Vidal (G.). — *Le Sang*, 1951, 22, 478.
16. Grove-Rasmussen et coll. — *Proceedings of fourth annual meeting of the amer. assoc. of blood banks. The use of donors O as universal donors*, Minneapolis, 22-24 oct. 1951.
17. Jossa. — *Rev. Med. Liège*, 15 avril 1952, 7, 297.
18. André (R.), Dreyfus (B.) et Salmon (Ch.). — *Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 1951, 31-32, 1315.
19. André (R.), Dreyfus (B.), Salmon (Ch.), Malassenet et Foster (M. B.). — *Premier Congrès National des Transfusions Sanguines*, Alger, avril 1953, 64.

SUR L'INTÉRÊT DE L'UTILISATION DE LÉPROMINES DILUÉES

Par Hervé FLOCH (*)

Nous avons déjà montré que la diminution de la positivité des réactions de Mitsuda, pratiquées à l'aide de lépromines de plus en plus diluées, ne paraissait pas parallèle à l'augmentation de la dilution de l'antigène mais procédait plutôt par paliers.

Prenant comme critère les différences entre les totaux des diamètres des papules réactionnelles pour des séries de 20 malades, nous avons constaté que, entre les dilutions de 1/30 et 1/150, la variation était faible; entre 1/150 et 1/300 nous enregistrâmes, au contraire, une différence importante puis un nouveau plateau de 1/300 à 1/750 et encore une diminution marquée de 1/750 à 1/1.000.

Ces variations ont été représentées graphiquement (1).

*
* *

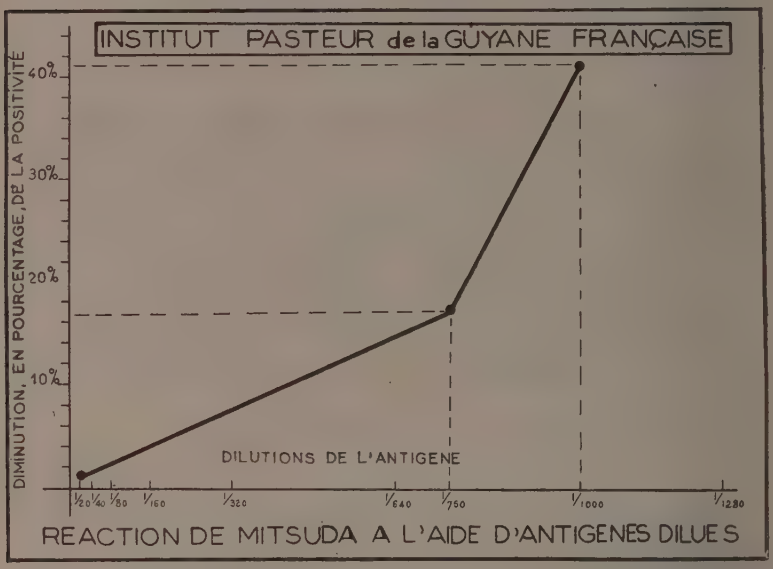
O. Diniz et H. Neto (2) ont étudié, de leur côté, les pourcentages de positivité enregistrés avec trois dilutions (à 1/20, à 1/750 et à 1/1.000) et ont relevé les chiffres suivants (le critère de positivité étant toujours le même : papule d'un minimum de 3 mm. de diamètre) : 78,7 o/o pour l'antigène à 1/20, 65,6 o/o (soit une diminution de 13,1 o/o) pour l'antigène à 1/750 et 49,3 o/o (soit une diminution de 16,3 o/o par rapport au pourcentage précédent) pour l'antigène à 1/1.000.

En réalité, d'une part, pour un coefficient d'augmentation de dilution de 1,3 (de 1/750 à 1/1.000) on relève, ainsi, une diminution de 16,3 sur le chiffre de départ de 65,6 soit une réduction réelle de 25 o/o, tandis que, d'autre part, pour une augmentation de dilution dont le coefficient est de 37,5 (de 1/20 à 1/750) on n'enregistre qu'une diminution de positivités de 13,1 sur un chiffre de départ de 78,7 soit une réduction réelle de 16,6 o o qui est loin d'être égale à la réduction de positivités relevée lorsque la dilution passe de 1/750 à 1/1.000.

De tels chiffres peuvent permettre d'établir une courbe dont l'allure générale est tout à fait analogue à celle que nous avons précédemment enregistrée alors que l'on envisageait la modification de

(*) Séance du 20 avril 1955.

l'intensité de la positivité (3), au lieu des diminutions du pourcentage de réponses positives, avec l'augmentation de la dilution.



Tout ceci confirme bien l'intérêt particulier de la dilution à 1/750.

*
* *

Notre précédent graphique montrait donc, selon nous, que la diminution de l'intensité de la positivité des réponses à la lépromino-réaction n'était pas parallèle à l'augmentation de la dilution de l'antigène.

Nous n'avions pour ce faire pu considérer, évidemment, que des malades positifs à la réaction de Mitsuda.

Pour comparaison, à chacun de ces malades avaient été effectuées deux intradermo-réactions, l'une à l'aide d'un antigène de Mitsuda concentré, à 1/30 et l'autre avec le même antigène dilué à 1/750.

Wade pose la question de savoir (4) si, dans ce cas, l'injection de l'antigène concentré n'avait pu agir sur l'intensité de la positivité de la réaction à l'antigène non concentré.

Nous ne le croyons pas et cela pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, remarquons que lorsque nous avons utilisé le même antigène encore moins concentré (dilution à 1/1.000 et au-dessus : 1/1.250 et 1/1.500) l'intensité de la positivité de la réaction à l'anti-

gène dilué diminuait, franchement cette fois, et malgré la présence, là encore, de la réaction à l'antigène concentré.

Ensuite notre essai était effectué surtout pour essayer de montrer clairement à nos lecteurs, par un graphique, ce que nous constations depuis déjà des années (car il y a des années que nous utilisons systématiquement l'antigène de Mitsuda dilué à 1/750) (5). C'est dire que chez nos malades nous ne pratiquons d'ordinaire que l'intradermo-réaction à la lépromine au 1/750 et que nous trouvons que les réponses (qu'il s'agisse ou non d'une primo intradermo-réaction) montrent clairement qu'elles sont (pratiquement) les mêmes que celles que nous obtenions autrefois, chez des malades analogues, à l'aide de lépromine concentrée ce qui nous avait frappé dès le début et que nous tenions, quant à nous, comme un fait démontré et acquis.

D'autre part, au point de vue pourcentage des résultats positifs enregistrés, nous pouvons signaler que, à l'aide de l'antigène concentré, nous avons obtenu sur 128 enfants de l'Ecole Marchoux et du Dispensaire B de Cayenne, 93 o/o de positivité au Mitsuda chez 43 d'entre eux, lépreux tuberculoïdes, et 45 o/o chez 85 d'entre eux, lépreux indifférenciés (6). Or, quelques années plus tard, chez des enfants comparables, de même origine et à l'aide de l'antigène dilué seulement, nous avons trouvé 90 o/o de positivité chez 46 lépreux tuberculoïdes et 59 o/o chez 58 lépreux indifférenciés (5). Ces chiffres sont tout à fait comparables entre eux, on le voit, et montrent que le pourcentage de positivité ne diminue guère, pratiquement, lorsqu'on utilise un antigène dilué à 1/750 au lieu d'un antigène concentré, que celui-ci soit à 1/30 ou à 1/20 comme nous avons d'ailleurs tenu à le constater. Chez des lépromateux, que ce soit avec l'un ou l'autre de ces antigènes, nos réponses sont régulièrement négatives, cela va sans dire.

Nous pouvons encore relever dans nos fiches d'observations que, 44 malades chez qui le Mitsuda à l'aide de l'antigène concentré à 1/30 était considéré comme positif et 36 chez qui il était considéré comme négatif, ont été retestés : or, nous n'avons relevé chez eux que deux discordances lorsque nous avons utilisé l'antigène dilué à 1/750 : un malade (indifférencié) considéré précédemment comme positif au Mitsuda concentré était devenu négatif au Mitsuda dilué et un autre (indifférencié encore) qui était négatif à la lépromine concentrée est devenu positif à la lépromine diluée; ce groupe de 80 malades se composait de 43 indifférenciés, 15 tuberculoïdes et 22 lépromateux.

Nous avons, d'autre part, constaté que la vaccination BCG positivait la réaction de Mitsuda, que celle-ci fut pratiquée à l'aide de l'antigène dilué ou à l'aide de l'antigène concentré (7) (8). En 1952

nous avons ainsi enregistré 78 o/o de positivité de la réaction de Mitsuda après vaccination BCG par la voie intradermique.

Comme les auteurs brésiliens obtiennent 100 o/o de positivité après vaccination par la voie buccale, Souza Compos pense que les différences que nous enregistrons entre nos résultats et les siens peuvent provenir, d'une part, de ce que notre antigène est dilué au 1/750 et non de concentration classique et aussi de ce que la quantité de vaccin introduit dans l'organisme *per os* est bien plus grande (évidemment) qu'elle ne l'est lorsqu'on utilise la voie intradermique.

Pour notre part, en admettant la seconde de ces hypothèses, nous penserions plutôt substituer à la première la suivante : les résultats enregistrés sont certainement en relation avec la voie d'injection, comme nous l'avions signalé par ailleurs, car tous les auteurs qui ont utilisé, comme nous, la voie intradermique pour la vaccination BCG ont obtenu (en utilisant l'antigène de Mitsuda concentré), pour le contrôle, des résultats inférieurs à ceux enregistrés après la vaccination massive *per os* contrôlée à l'aide du même antigène concentré ; c'est ainsi que Rosemberg, Souza Campos et Aun ont enregistré 81 o/o (chiffre bien voisin du nôtre, on le voit) de positivation du Mitsuda après vaccination intradermique (9).

Ceci prouve aussi, pensons-nous, que notre antigène dilué est encore bien suffisamment concentré pour juger de la transformation, de positive à négative, de la réaction de Mitsuda chez les vaccinés par le BCG ce qui, on le comprend, est actuellement très important, et cela quelle que soit la voie d'introduction du vaccin dans l'organisme.

*
* *

Nous confirmons donc, en conclusion, l'intérêt (principalement à titre d'économie d'un antigène devenu rare) de l'emploi, en pratique courante, de deux lépromines diluées, l'une à 1/150 qui donne, pratiquement, les mêmes résultats que la lépromine « normale » et l'autre à 1/750 qui donne, au minimum, des réponses positives à peine plus faibles que ne le fait la lépromine à 1/20 et, pratiquement, sans modification du pourcentage des cas positifs.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

Bibliographie

(1) Floch (H.). — Sur l'intérêt de l'utilisation d'antigènes de Mitsuda dilués. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication n° 316, janvier 1954.

(2) Diniz (O.) et Neto (H.). — Results of the use of dilute Mitsuda antigen. *Arquivos Mineiros de Leprologia*, Janeiro 1954, **14**, 1, 11.

(3) Floch (H.). — Discussion sur les résultats obtenus dans la réaction de Mitsuda à l'aide d'antigènes dilués. *International journal of Leprosy*, April-June 1954, **22**, 2, 139.

(4) Wade (H. W.). — Lepromin test with diluted antigen. *International Journal of Leprosy*. April-June 1954, **20**, 2, 218.

(5) Floch (H.). — Sur la vaccination par le BCG en prophylaxie antilépreuse. Étude de la para-immunité et de la para-allergie entre lèpre et tuberculose. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*. Publication n° 49, décembre 1951.

(5) Floch (H.) et Destombes (P.). — Réactions concomitantes de Mitsuda et de Von Pirquet sur 128 enfants atteints de lèpre tuberculoïde et indifférenciée. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*. Publication n° 197, octobre 1949.

(7) Floch (H.). — Discussion sur les résultats obtenus en prophylaxie antilépreuse par la vaccination BCG. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*. Publication n° 279, mars 1953.

(8) Floch (H.). — Lèpre et vaccination par le BCG. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*. Publication n° 318, février 1955.

(9) Rosemberg (J.), Souza Campos (N.) et Aun (J. N.). — Da relaçao immunobiologica entre tuberculose e lepra. V. Tempo de positivado da reaçao de Mitsuda apos a introduçao simultanea de BCG por via oral e da lepromina por via intradermica. *Rev. Brasileira de Leprologia*, 1954, **19**, 19.

Discussion.

M.-L.-R. Montel. — L'intéressante communication de Floch sur l'utilisation de lépromines diluées fait ressortir la raréfaction actuelle du matériel riche en bacilles de Hansen et les difficultés de fabrication de la lépromine, type Mitsuda, qui gêne les léprologues.

Je propose à notre Société d'émettre le vœu que l'Institut Marchoux de Bamako qui peut encore, je crois, disposer d'un matériel important, soit autorisé à fabriquer de la lépromine et à la mettre en vente.

Je me permets de signaler l'avantage qu'il y aurait à conditionner la lépromine dans des ampoules ne contenant que deux dixièmes de centimètre cube pour éviter le gaspillage.

G. Girard. — Je partage entièrement le point de vue de M. Montel sur l'utilité de standardiser l'antigène qui est employé dans la réaction de Mitsuda, mais j'ajouterai que cette standardisation

mériterait d'être étendue à d'autres antigènes afin que les travailleurs, puissent poursuivre leurs recherches dans des conditions comparables. C'est en particulier le cas de la fraction antigénique de *Past. pestis*, base de l'hémagglutination protéique dans la peste et qui fait l'objet d'une communication à la présente séance (*).

IL EST POSSIBLE DE RENFORCER LA POSITIVITÉ DES RÉACTIONS DE MITSUDA PRATIQUÉES A L'AIDE D'ANTIGÈNES DILUÉS SANS PERDRE LA SPÉCIFICITÉ DE LEUR RÉPONSE

Par Hervé FLOCH (**)

Dans le but d'économiser la « lépromine » actuellement de plus en plus difficile à obtenir, nous avons étudié (1) (2) le comportement d'un tel antigène dilué à 1/750 au lieu de 1/20 (lépromine type de Mitsuda-Hayashi) et constaté que cet antigène dilué donnait des réactions toujours spécifiques, réactions qu'il était aisé de rapporter à celles qu'aurait données une lépromine intégrale chez les mêmes malades : augmentation d'une croix de la positivité à la lecture.

* * *

Voici ce que Diniz et Neto ont préconisé à ce sujet, mais notons tout de suite que c'est bien pour pallier le manque d'antigène de Mitsuda que nous avons utilisé et préconisé l'antigène dilué à 1/750 et non pas pour étudier les réactions entre la lèpre et la tuberculose.

« Au cours de son étude sur les relations immunologiques entre la lèpre et la tuberculose, H. Floch pratique les réactions de Von Pirquet et de Mitsuda sur 128 enfants de l'Ecole Marchoux et du Dispensaire B de Cayenne.

Leurs âges variaient de 6 à 14 ans; 43 étaient atteints de lèpre tuberculoïde tandis que 85 étaient des lépreux indifférenciés. Pour pratiquer le test de Mitsuda, Floch utilisa comme antigène, non la lépromine préparée selon la technique classique de Hayashi, mais une dilution à 1 750 au lieu de 1/20. L'auteur fait état d'une économie d'antigène réalisée de cette façon car il avait découvert

(*) R. Néel et G. Girard. Indications et limites de la réaction d'hémagglutination protéinique dans la peste. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48**, 2, 139-146.

(**) Séance du 8 juin 1955.

(antérieurement) au moyen d'une série d'essais, que la réaction positive à cette dilution d'antigène était aussi intense qu'en utilisant un antigène moins dilué (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1952, 82, 5, 517).

« Comme ce fait est très intéressant, nous essayâmes de répéter l'expérience, non dans le même but que l'autre (l'étude des relations immunologiques entre lèpre et tuberculose), mais surtout pour comparer les résultats obtenus avec l'antigène dilué à ceux obtenus à l'aide de l'antigène classique d'Hayashi (au 1/20).

Diniz et Neto poursuivent et concluent comme suit (3) : « L'un des avantages obtenus par ce procédé est la suppression de la difficulté que rencontrent les chercheurs et les laboratoires dans la préparation de l'antigène original d'Hayashi, cette difficulté étant due à la rareté actuelle des lépromes, rareté dont la cause est dans le succès des thérapeutiques sulfonées qui « blanchissent » les lésions léprotiques.

« D'après ce qui précède, nous concluons qu'en raison de la rareté toujours croissante du matériel lépromateux pour la préparation de l'antigène de Mitsuda au 1/20 et du fait que le pourcentage des réactions positives obtenues à l'aide d'antigènes dilués est à très peu de chose près aussi grand que celui que l'on obtient au moyen d'un antigène au 1/20, on peut penser que la possibilité de l'emploi d'un antigène bien plus dilué qu'on ne le faisait jusqu'ici peut devenir de pratique courante dans l'exécution de la réaction de Mitsuda.

« On peut aussi envisager la possibilité de faire dans la réaction de Mitsuda ce que l'on fait dans la cuti-réaction de Mantoux, vérifier l'immunité au bacille de Hansen par l'essai préliminaire d'antigène de Mitsuda dilué.

« Si le résultat est positif, selon les règles déjà établies pour la lecture de Mitsuda, on a affaire à un individu lépromino-positif. Si le résultat est négatif, à l'aide d'un antigène dilué, on devra alors utiliser un antigène plus concentré, réservant la forme au 1/20 pour les cas qui ne réagissent pas aux formes plus diluées ».

*
* *

L'utilisation généralisée des antigènes de Mitsuda dilués serait évidemment encore plus pratique si l'on pouvait faire disparaître, au moins en grande partie, cette diminution d'intensité de la positivité.

C'est effectivement afin de rechercher si nous ne pouvions augmenter la positivité de notre lépromine diluée à 1/750, sans évidemment lui faire perdre pour autant sa spécificité, que nous avons

effectué, chez les mêmes malades, des intradermo-réactions de Mitsuda avec deux antigènes différents, l'un composé de lépromine ordinaire diluée à 1/750 (eau physiologique phéniquée à 0,5 0/0), l'autre de lépromine diluée toujours au même taux de 1/750, mais à laquelle étaient ajoutées les proportions de 12 0/0 de glycérine et de 2 0/0 d'huile de vaseline (lépromine 1/750 GV).

Nous voulions voir si la présence de ces corps étrangers sans provoquer une réaction nodulaire non spécifique (ce que fait notamment, on le sait, l'huile de vaseline à concentration élevée) ; n'augmenterait pas l'intensité des réponses spécifiques, lorsqu'elles sont positives.

On a déjà rapporté (4) que la glycérine semblait augmenter pour sa part la positivité de l'intradermo-réaction au BCG tué, lorsque l'antigène d'épreuve en contenait 30 0/0.

On sait aussi que des bacilles tuberculeux enrobés d'huile de paraffine provoquent une allergie et une immunité spécifiques bien plus intenses que les bacilles seuls ; il pourrait paraître logique de supposer que l'huile de paraffine, par un mécanisme analogue, pourrait aussi augmenter le pouvoir antigénique des bacilles, mais, cette fois, dans la détection de l'allergie (5).

Les résultats que nous avons obtenus peuvent être résumés comme suit :

Lecture tardive de Mitsuda.

Antigènes	Concordances des réponses		Discordance des réponses	
	Lépromine 1/750 — Lépromine 1/750 GV —	Lépromine 1/750 + Lépromine 1/750 GV +	Lépromine 1/750 ++ Lépromine 1/750 GV +	Lépromine 1/750 + Lépromine 1/750 GV ++
Totaux	12	42	9	51
Pourcentages généraux . . .	10	37	8	45
Pourcentages des cas positifs .		41	9	50

Ainsi, dans 47 0/0 des cas, les deux antigènes ont donné des réponses équivalentes ; il s'agissait alors dans 37 0/0 des cas de réactions positives et dans 10 0/0 des réactions positives.

60 fois les réactions étaient discordantes et presque toujours

alors (51 fois sur 60 soit 85 o/o) la lépromine 1/750 GV a donné une réaction plus intense que la lépromine 1/750, ce qui confirme notre hypothèse.

Si l'on ne considère pour nos comparaisons que les résultats positifs ce qui est d'ailleurs plus logique, nous constatons que, jamais, nous n'avons trouvé une positivité à un antigène et une négativité à l'autre, ce qui prouve que la lépromine GV a conservé sa spécificité.

Nous obtenons alors les chiffres suivants :

Sur 102 examens positifs, 42 fois (41 o/o) les réponses étaient apparemment de même intensité, 9 fois (9 o/o) la positivité de la réponse à l'antigène GV était inférieure à celle de l'antigène simple et 51 fois (50 o/o) la réponse à la lépromine à 1/750 inférieure à celle de l'antigène GV.

*
* *

En conclusion, il nous paraît donc que l'on peut effectivement augmenter l'intensité des réponses positives à l'antigène de Mitsuda dilué à 1/750 (réponses tardives) en introduisant dans cet antigène une petite quantité (2 o/o) d'huile de vaseline et une certaine quantité de glycérine (12 o/o) ; ceci sans que la spécificité de la réaction disparaisse, ce qui importe tout d'abord évidemment.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

Bibliographie

(1) Floch (H.). — Sur l'intérêt de l'utilisation d'antigènes de Mitsuda dilués. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, janvier 1954, publication nº 316.

(2) Floch (H.). — Utilisation de lépromines diluées (1). Intérêt des concentrations à 1/150 et 1/750. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*, mai 1955, publication nº 362.

(3) Diniz (O.) and Neto (H. A.). — Results of the use dilute Mitsuda antigen. *Arquivos Mineiros de Leprologia*, janvier 1954, **14**, 1, 11.

(4) Foley (H.) et Parrot (L.). — Quelques observations sur l'allergie post-vaccinale des vaccinés et revaccinés par le BCG par scarifications et par inoculation intradermique. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, 1953, **31**, 1.

(5) Kanai (K.) et Yanagisawa (K.). — Some aspects of the antigenicity promoting effect of paraffin oil to heat-killed tubercle bacilli. *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 1953, **6**, 503-511.

AU SUJET DE L'ARTICLE DE HERVÉ FLOCH : « LA RÉACTION DE MITSUDA RENDUE POSITIVE PAR UNE PRIMO-INFECTION TUBERCULEUSE EST-ELLE ACCOMPAGNÉE D'UNE IMMUNITÉ RELATIVE ANTI-LÉPREUSE » (**)

Par J. TISSEUIL (*)

L'article de Floch, en dehors de l'intérêt qu'il présente, soulève quelques réserves.

Ces réserves sont de deux ordres :

1° *Réserves statistiques.*

a) Floch écrit que la lèpre se présente surtout sous la forme lépromateuse dans l'élément pénal tandis que dans la population libre, elle est plutôt tuberculoïde ; cela n'apparaît pas dans ses tableaux puisque les Créoles accusent 26 o/o de formes lépromateuses et les Européens 33 o/o.

b) Pour la forme lépromateuse, il y a 10 o/o des malades créoles à cuti-réaction positive ; même pourcentage chez les Européens La cuti-réaction négative se rencontre chez 15 o/o des Créoles contre 22 o/o chez les Européens. Si chez ceux-ci, il y a 24 tuberculoïdes tous à cuti positive, il n'en est pas moins vrai que pour les Créoles, la proportion des tuberculoïdes est de 74 o/o et chez les Européens de 66 o/o.

Ces proportions sont bien voisines et ne peuvent permettre d'établir une relation de cause à effet entre le sens d'une cuti et la forme de lèpre. Sans doute, si Floch avait pu faire de plus longues séries de réactions sur les Européens, à côté de formes tuberculoïdes à réaction +, en aurait-il vu à réaction —.

2° *Réserves biologiques.*

a) Facteur de diffusion : Mour et Bassombrio ont montré que le facteur de diffusion de la peau des lépreux est inversement proportionnel au nombre de bacilles qu'elle contient. Il est donc fort probable que la cuti-réaction soit négative de ce fait chez des lépromateux plus ou moins avancés.

(*) Séance du 8 juin 1955.

(**) *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, 47, 6, 771-775.

b) D'autre part, la notation de l'âge des malades aurait, sans doute, pu compléter celle des réactions car le test tuberculinique évolue avec l'âge.

c) Limites de la réaction à la tuberculine :

— au lieu de la réaction de Von Pirquet qu'il reconnaît peu sensible, si Floch avait utilisé la réaction de Mantoux à doses progressives, la proportion des réactions positives, dans ses séries, se serait sans doute modifiée ;

— au delà des limites des réactions positives il existe une étape après la primo-infection et une autre après la disparition de la réactivité à la tuberculine où le sujet réagit encore par la réaction d'accélération au test-vaccin.

Si Floch avait employé, chez le sujet à cuti-négative, la réaction de Mantoux, et lorsque celle-ci était négative, le test-vaccin, le nombre des réactions positives aurait vraisemblablement été plus élevé.

Conclusions. — D'une cuti-réaction —, au moment de l'observation d'un malade, il n'est pas possible de dire qu'elle était de même sens avant les premières manifestations de la lèpre. La réaction de von Pirquet, peu sensible, quand elle est négative, doit être contrôlée par celle de Mantoux et enfin celle-ci par le test-vaccin.

ÉTUDE COMPARÉE DU TEST DE THORN A L'A. C. T. H. CHEZ DES SUJETS DE RACE MÉLANODERME ET DE RACE LEUCODERME

Par H. GALLIARD, R. DESCHIENS, H. FLOCH et F. LITALIEN (*)

Au cours de recherches relatives à l'incidence des actions hormonales sur les hiperéosinophilies parasitaires et non parasitaires, nous avons été amenés à constater que chez les sujets de race noire soumis à des tests ou à des épreuves éosinopéniques (A. C. T. H., Cortisone, Pipérazine) l'irréductibilité de l'éosinophilie était sensiblement plus fréquente que celle que nous constations dans les mêmes conditions chez les sujets de race blanche.

Il était intéressant de rechercher si des influences cortico-surrénaliennes étaient de nature à éclairer, pour partie, cette différence de comportement et dans cette première note nous avons étudié comparativement, chez des sujets normaux, indemnes d'helminthiases éosinophilogènes, de race mélanoderme — noirs ou métis, africains ou antillais — ou de race leucoderme (Européens vivant

(*) Séance du 8 juin 1955.

en France ou en Afrique tropicale), les résultats du test de Thorn à l'A. C. T. H.

Nous rappelons que H. Galliard, J. Lapierre, M. Larivière et R. Berdonneau (1) (2) ont, en 1953 considéré, qu'un facteur racial pouvait influencer le sens du test de Thorn. D'autre part, R. Deschiens (3), H. Floch (4) et J. Mauzé (1953-1954), se fondant sur la clinique et sur l'étude histo-pathologique des surrénales dans les hyperéosinophilies expérimentales, ont fait l'hypothèse que chez les sujets de race noire, dans les régions tropicales, une instabilité ou une inertie cortico-surrénale pouvait accentuer les réactions d'hyperéosinophilie suscitées par un facteur éosinophilogène.

L'étude comparée du fonctionnement cortico-surrénalien des races mélanodermes et leucodermes, étude fondée sur les techniques de prospection des variations de l'excrétion des 17 cétostéroïdes et des 11 oxystéroïdes, a été menée à bien par D. Dill, J. Wilson, F. Hall et S. Robinson (5) et par Jeanne Leschi (6) (7), N. Barnicot et W. Ladell (8).

Les conclusions de ces auteurs sont orientées vers la constatation d'un hyposurrénalisme relatif des Noirs.

Barnicot et Ladell, 1954 (*loc. cit.*), considérant de manière épisodique l'incidence de l'A. C. T. H. sur la formule leucocytaire de 25 Noirs de l'Ouest Africain, notent une réduction de l'éosinophilie de 19,7 o/o chez 23 sujets dans la première heure consécutive à des injections de 40 à 100 mg. d'A. C. T. H.

*
* *

La documentation que nous apportons confronte 34 sujets de race noire et 20 individus de race blanche adultes (*).

Ces sujets ont été répartis en 2 groupes, divisés chacun en 2 séries :

Premier groupe : 19 sujets normaux adultes, de race noire ou métissée, Antillais et Guyanais, vivant à la Guadeloupe ou à Cayenne [1re série] ; 15 enfants normaux de 5 à 14 ans, de race noire ou métissée, Antillais ou Guyanais vivant à la Guadeloupe ou à Cayenne [2e série].

Deuxième groupe : 10 sujets normaux adultes de race blanche vivant en France (6 sujets) ou en Afrique Occidentale (4 sujets) [1re série] ; 10 enfants de 5 à 16 ans de race blanche vivant en France [2e série].

Toutes ces personnes étaient indemnes d'infestations parasitaires éosinophilogènes.

(*) Nous avons utilisé chez tous ces sujets des échantillons d'A. C. T. H. Armour provenant d'une même série de fabrication.

Nous avons appliqué, chez tous les individus prospectés, le test de Thorn à l'A. C. T. H. classique (injection intramusculaire, 25 mg. d'A. C. T. H.). Cette technique simplifiée nous ayant paru seule applicable dans les conditions de travail où nous étions placés, nous l'avons utilisée chez l'enfant (25 mg. d'A. C. T. H. lecture après 4 heures) bien que la technique du test à l'A. C. T. H., chez l'enfant, qui semble offrir un hyposurrénalisme relatif, utilisée habituellement par les pédiâtres, comporte 4 injections de 25 mg. d'A. C. T. H. et plusieurs lectures après 24 heures. Nous avons pu préciser dans un grand nombre des cas, non seulement le nombre et le taux des éosinophilies avant l'épreuve et 4 heures après, mais aussi le nombre des polynucléaires dans les mêmes conditions.

Les tableaux I (Noirs adultes normaux), II (enfants noirs normaux, III (Blancs adultes normaux) et IV (enfants blancs normaux), ci-dessous consignent les résultats que nous avons obtenus.

*
* *

L'analyse de la casuistique présentée dans les tableaux I, II, III, et IV fait ressortir les données suivantes :

1° Chez les sujets adultes normaux de race noire (19 sujets) le test de Thorn s'est montré négatif dans 7 cas sur 19 (36,84 o/o).

2° Chez les enfants de race noire examinés (15 sujets), le test de Thorn était négatif dans 9 cas sur 15 (60 o/o).

3° Chez les sujets de race blanche adultes vivant en France, (6 sujets) ou en Afrique tropicale (4 sujets) le test de Thorn a été positif dans 9 cas sur 10 (90 o/o).

4° Chez les enfants de race blanche vivant en France (10 cas) le test de Thorn a été positif dans 8 cas sur 10 (80 o/o).

Il se dégage des faits considérés que la réponse positive, pratiquement constante, des sujets de race blanche, adultes, normaux, au test de Thorn, n'est enregistrée, chez le Noir adulte normal que dans 63,16 o/o des cas et chez les enfants de race noire dans 40 o/o des cas.

Cette première constatation est en faveur de l'intervention d'un facteur racial sur l'orientation du test de Thorn, opinion exprimée par H. Galliard en 1954.

D'autre part les recherches biochimiques portant sur l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes et des 11 oxystéroïdes et sur la Chlorémie (Cl —), la Natrémie (Na +) et la Kaliémie (K^+) (Dill, Wilson et coll., Leschi, Barnicot et Ladell) tendent à établir que le niveau d'activité cortico-surrénalien chez les sujets de race noire est inférieur à celui des Blancs ainsi que l'avaient suggéré, en particulier, M. Fontaine (1944) (9), et J. Millot (1952) (10). Les résul-

Tableau I

Test de Thorn (25 mg. d'A. C. T. H.).
Adultes normaux de race noire.

Auteurs	Désignation	Avant A. C. T. H.			Après A. C. T. H.			Position du test
		Nombre de leucoc. par mm³	Taux des éosin. o/o	Nombre des éosin. par mm³	Nombre des leucoc.	Taux des éosin. o/o	Nombre des éosin.	
Floch	Obs VII P. S., 19 ans, ♀ . . .	10.200	2	204	9.400	1	94	(+)
Floch	Obs. VIII. A. C., 17 ans, ♀ . . .	9.800	4	392	5.800	3	179	(+)
Floch	Obs. IX, C. J., 20 ans, ♀. . . .	10.800	2	216	7.200	2	144	(−)
Floch	Obs. X, P. L., 19 ans, ♀. . . .	8.400	2	168	11.200	2	224	(−)
Floch	Obs. XI, C. M., 17 ans, ♀ . . .	9.000	5	450	10.800	1	108	(+)
Floch	Obs. XIII, L. L., 17 ans, ♀ . . .	12.000	4	480	10.400	7	728	(−)
Floch	Obs. XVI, N. R., 17 ans, ♀ . . .	10.800	4	432	10.800	1	108	(+)
Floch	Obs. XVII, S. L. P., 20 ans, ♀ . .	11.200	3	336	12.800	3	384	(−)
Floch	Obs XII, D. R., 19 ans, ♀ . . .	8.800	5	440	10.400	7	528	(−)
Litalien	Obs. 1, L. B., 22 ans, ♂. . . .	10.800	1	100			0	(+)
Litalien	Obs. 2, K. P., 25 ans, ♂	8.800	3	200			200	(−)
Litalien	Obs. 3, C. E., 28 ans. ♂. . . .	9.700	9	800			500	(−)
Litalien	Obs. 4, E. F., 33 ans ♂	15.000	8	1.100			400	(+)
Litalien	Obs. 5, L. E., 38 ans, ♂	7.200	5	400			200	(+)
Litalien	Obs. 6, M. M., 67 ans, ♂. . . .	7.400	4	300			0	(+)
Litalien	Obs. 7, L. J., 61 ans, ♂	10.400	1	100			0	(+)
Litalien	Obs. 8, Ste. J., 75 ans, ♂ . . .	10.300	7	600			200	(+)
Litalien	Obs. 9, R. L., 70 ans, ♂	10.200	4	500			200	(+)
Litalien	Obs. 10, V. A., 83 ans, ♂. . . .	10 400	7	600			200	négatif 36,84 o/o

TABLEAU II. — *Test de Thorn (25 mg. d'A. C. T. H.).*
Enfants normaux de race noire.

Auteurs	Désignation	Avant A. C. T. H.			Après A. C. T. H.			Position du test
		Nombre de leucoc. par mm³	Taux des éosin. o/o	Nombre des éosin. par mm³	Nombre des leucoc.	Taux des éosin. o/o	Nombre des éosin.	
FLOCH	Obs. I, J. V., 14 ans, ♀	7.400 P. E.	1	74	6.400	1	64	(—)
FLOCH	Obs. II, R. L. E., 10 ans, ♀	7.000	5	350	12.000	4	484	(—)
FLOCH	Obs. III, L. J., 8 ans, ♀	10.400	5	520	11.600	10	1.160	(—)
FLOCH	Obs. IV, N. J. R., 4 ans 1/2, ♀	6.200	4	248	6.800	2	136	(—)
FLOCH	Obs. V, B S, 6 ans, ♀	11.600	4	464	12.000	2	240	(—)
FLOCH	Obs. VI, B. L., 16 ans, ♀	9.000	3	270	7.400	4	298	(—)
FLOCH	Obs. XIV, A. E, 14 ans, ♀	5.400	3	162	10.800	2	216	(—)
FLOCH	Obs. XV, R. C., 14 ans, ♀	12.800	3	384	12.000	1	120	(+)
FLOCH	Obs. XVIII, C. P., 7 ans ♀	7.600	4	304	12.400	1	248	(+) par ampliation (*)
FLOCH	Obs. XIX, R. Y. M., 11 ans, ♀	18.000	5	900	22.800	1	228	(+)
FLOCH	Obs. XX, B. C, 10 ans, ♀	10.400	3	312	14.000	2	296	(—) négatif 7/11, 63,63 o/o
FLOCH	Obs. 6 D. G., 12 ans, ♀	11.200	5	560	22.000	1	220	(+)
FLOCH	Obs. 7, J. M. 14 ans, ♂	8.400	4	366	21.600	6	1.296	(—)
FLOCH	Obs 8 (12 mg. 5), 5 ans, ♂	16.000	7	1.120	22 000	2	440	(+)
FLOCH	Obs. 9 (12 mg. 5), 7 ans, ♂	12.800	4	512	27.200	4	1.088	(—) enfants nég. 9/15, 60 o/o

(*) Par ampliation ce test doit être considéré comme (+).

En effet le nombre des leucocytes totaux a augmenté de 63 o/o (12.400 — 7 800 = 4.800) celui des éosinophiles s'est réduit de 18 o/o (304 — 248 = 56) ; si le rapport des leucocytes et des éosinophiles s'était maintenu proportionnellement on devrait avoir : 304 + 191 (63 o/o) = 495 éosinophiles par m³. Ce nombre étant de 248 il correspond à une réduction de 50 o/o environ des éosinophiles et le test par ampliation peut être considéré comme positif.

Tableau III

Test de Thorn (25 mg. d'A. C. T. H.).
Adultes normaux de race blanche.

Désignation	Avant A. C. T. H.		4 heures après A. C. T. H.		Position du test de Thorn
	Nombre de leucocytes par mm³	Nombre des éosinophiles par mm³	Nombre de leucocytes par mm³	Nombre des éosinophiles par mm³	
Gau., ♀	5.620	124	11.340	52	(+)
Gol., ♂	6.200	320	5.800	190	(—)
Lar., ♂	4.350	250	8.120	108	(+)
Mur., ♀	5.900	230	12.180	126	(+)
Ge., ♂		43		21	(+)
Br., ♀		210		48	(+)
M. S., ♂		110		52	(+)
Ch., ♂		120		51	(+)
R. D., ♂		306		140	(+)
M. D.		260		124	(+)

Tableau IV

Test de Thorn (25 mg. d'A. C. T. H.) (*).
Enfants normaux de race blanche (enfants de 6 à 15 ans).

Désignation	Avant A. C. T. H.	4 heures après A. C. T. H.	Position du test de Thorn
	Nombre des éosinophiles par mm³	Nombre des éosinophiles par mm³	
C. L., ♂	320	80	(+)
D. M., ♂	300	110	(+)
J. C., ♂	10	4	(+)
D. C., ♂	4	2	(+)
P. C., ♂	390	202	(—)
O. E., ♀	210	54	(+)
N. I., ♂	360	120	(+)
S. L., ♀	342	200	(+)
Z. I., ♂	374	244	(—)
L. B., ♀	312	148	(+)

(*) Nous exprimons nos remerciements à M. Debré qui a bien voulu mettre à notre disposition les résultats de test de Thorn à l'A. C. T. H., chez l'enfant, provenant de son Service.

tats relatifs au test de Thorn chez le Noir et chez le Blanc adultes concordent avec les données biochimiques pour établir le bien-fondé de cette position. L'opinion de Deschiens qui, considère que le déficit fonctionnel cortico-surrénal des sujets ou des races indigènes vivant dans les régions tropicales peut rendre compte pour partie de l'intensité des éosinophilies dans les pays chauds et de l'existence d'une éosinophilie tropicale, *s. str.*, dans ces régions.

Les notions précitées, valables pour une étude comparée des adultes noirs ou blancs ont encore un caractère confirmatif en ce qui concerne les enfants.

Il est évident que l'enquête sur la réponse surrénale de l'A. C. T. H. chez le Noir et chez le Blanc que nous avons menée aurait gagné à apporter en même temps que les résultats du test de Thorn, ceux du test des 24 heures (100 mg. d'A. C. T. H., lecture après 4 heures et 24 heures) ainsi qu'une étude des 17 cétostéroïdes des 11 oxystéroïdes urinaires, et des troubles hydroélectrolytiques. Ces précisions viendront (*).

On voudra bien, cependant, considérer qu'un tel luxe dans la prospection n'est pas toujours réalisable dans les enquêtes épidémiologiques faites dans les Territoires d'Outre-Mer et que la concordance des réponses du test de Thorn et des autres postes d'interrogation de la fonction surrénale est habituellement la règle. Dans ces conditions, nous pensons que les faits que nous apportons sont valables et peuvent conduire aux *conclusions* suivantes :

La confrontation du test de Thorn (25 mg. d'A. C. T. H. en injection intramusculaire) : 1° chez 19 sujets adultes de race noire, normaux, non atteints d'infestations parasitaires, et chez 10 sujets adultes de race blanche, normaux, non atteints d'infestations parasitaires, d'une part ; 2° chez 15 enfants (5 à 16 ans) de race noire, normaux, non parasités et chez 10 enfants de race blanche, normaux, non parasités, d'autre part, fait ressortir :

a) que la réponse positive pratiquement constante des adultes de race blanche, au test de Thorn, n'est enregistrée chez les adultes noirs que dans 63 o/o des cas environ ;

b) que chez les enfants de race blanche, le test de Thorn est positif

(*) Il convient aussi de souligner que l'orientation du test à l'A. C. T. H. chez les Noirs et chez les Blancs pourrait être perturbée par les changements de milieu. C'est ainsi que le test à l'A. C. T. H., chez le Blanc vivant sous les tropiques pourrait offrir des nuances différentes de celles du Blanc vivant à à la métropole, et que le test à l'A. C. T. H. du Noir vivant dans les régions tempérées pourrait être adultéré par rapport à celui du Noir fixé en pays tropical. Il y a là une source de recherches anthropologiques et hématologiques intéressantes.

dans 80 o/o des cas, alors que, chez les enfants de race noire, la réponse positive n'est notée que dans 40 o/o des cas.

Ces constatations concordent avec les résultats obtenus dans l'étude comparée de l'élimination des 17 cétostéroïdes, des 11 oxystéroïdes, ainsi que dans celle des variations des électrolytes du sang (Cl, Na, K), chez les Noirs et chez les Blancs. Elles sont indicatives d'un niveau d'activité cortico-surrénalien, inférieur chez les sujets de race noire à celui qui est constaté chez les sujets de race blanche.

Elles tendent à confirmer l'existence d'un facteur racial dans le comportement des individus vis-à-vis du test de Thorn, et l'incidence d'insuffisances glandulaires et, en particulier, d'une insuffisance cortico-surrénalienne sur les hyperéosinophilies des pays chauds.

Institut Pasteur. Institut Pasteur d'Outre-Mer.
Laboratoire de Parasitologie
de la Faculté de Médecine de Paris.

Bibliographie

(1) Galliard (H.), Lapierre (J.), Larivière (M.) et Berdonneau (R.). — Test de Thorn à l'A. C. T. H. et autres épreuves du fonctionnement cortico-surrénal dans des cas d'infestation par les helminthes. *Ann. Parasitol.*, 1953, 28, 372.

(2) Galliard (H.). — L'éosinophilie dans les filarioses. *Rivista de Parasitologia*, 1954, 15, 403.

(3) Deschiens (R.) et Mauzé (J.). — Action de la cortisone dans l'éosinophilie tropicale. *Bull. Acad. Nat. de Médecine*, 1953, 104.

(4) Deschiens (R.) et Floch (H.). — Incidence de l'A. C. T. H. sur les hyperéosinophilies parasitaires de l'enfant. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, 47, 680.

(5) Dill (D. B.), Wilson (J. W.), Hall (F. G.) et Robinson (S.). — Properties of the blood of negroes and whites in relation to climate and season. *B. Biol. Chem.*, 1940, 136, 449-460.

(6) Leschi (Jeanne). — Biochimie comparée du sang des races mélanodermes et leucodermes et fonctionnement surrénalien. *C. R. Acad. Sc.*, 1946, 222, 1049.

(7) Leschi (Jeanne). — Races mélanodermes et leucodermes, pigmentation et fonctionnement cortico-surrénalien. Masson et Cie, 1952 (monographie, 109 p.).

(8) Barnicot (N. A.) et Ladell (W. S.). — Physiological effects of A. C. T. H. in some West African subjects. *Jour. of Trop. Med. and Hyg.*, 1954, 57, 210.

(9) Fontaine (M.). — Activité endocrinienne et sensibilité aux avitaminoses de divers types humains. *Bull. et Mém. Soc. Anthropologie de Paris*, 1942, 3, 89-118.

(10) Millot (J.). — Biologie des races humaines. Armand Colin, 1952, 167.

VARIATIONS DU RAPPORT PROTÉINES TOTALES/GLOBULINES DU SÉRUM LORS DE L'INFECTION PAR *PLASMODIUM BERGHEI*

Par R. M. DE SMET (*)

Les dosages effectués en vue de rechercher les variations du rapport protéines totales/globulines du sérum sous l'effet de l'infestation par *Plasmodium berghei* l'ont été chez trois animaux de laboratoire : la souris blanche, le rat blanc et le *Cricetomys ansorgei*.

Les animaux ont été sacrifiés, après un jeûne de vingt-quatre heures, par élongation de la moelle. Le sang a été prélevé par ponction cardiaque, recueilli en tubes paraffinés et centrifugé immédiatement, afin d'accélérer la séparation du caillot. Tout sérum coloré par hémolyse a été rejeté.

Il n'a pas été tenu compte des chiffres obtenus chez les animaux qui, après avoir été sacrifiés, ont montré une parasitose intestinale susceptible d'influencer le taux de globulines sanguines.

I. — Souris blanches

La quantité de sang retirée par ponction cardiaque étant trop faible pour permettre des dosages individuels, il a fallu recourir aux mélanges de sérum de plusieurs animaux. Ceux-ci, tant témoins qu'infectés, étaient âgés de trois à quatre mois.

A) *Souris témoins.*

Sang de	Protéines totales	Sérines	Globulines	Rapport $\frac{\text{protéines totales}}{\text{globulines}}$
17 souris . .	5,58 o/o	3,57 o/o	2,01 o/o	2,77
14 » . .	6,02 »	3,66 »	2,36 »	2,55
14 » . .	6,48 »	3,84 »	2,64 »	2,49
14 » . .	6,56 »	3,67 »	2,89 »	2,23
12 » . .	6,47 »	3,48 »	2,99 »	2,16
15 » . .	6,74 »	3,88 »	2,86 »	2,35
13 » . .	6,71 »	3,90 »	2,81 »	2,38
16 » . .	6,56 »	3,88 »	2,84 »	2,31

Soit une moyenne des rapports $\frac{\text{protéines totales}}{\text{globulines}}$ de *2,41*.

(*) Séance du 11 mai 1955.

B) *Souris infectées*

(à partir de souches entretenues sur rats ou souris) ; sacrifiées entre le 8e et le 12e jour de l'infection.

Sang de	Protéines totales	Sérines	Globulines	Rapport protéines totales / globulines
14 souris . .	6,01 o/o	3,39 o/o	2,62 o/o	2,29
12 » . .	5,92 »	3,41 »	2,51 »	2,35
16 » . .	6,40 »	3,59 »	2,81 »	2,24
17 » . .	6,31 »	3,53 »	2,78 »	2,27
14 » . .	6,08 »	3,47 »	2,61 »	2,33
15 » . .	5,64 »	3,21 »	2,43 »	2,32
13 » . .	5,88 »	3,47 »	2,41 »	2,44
16 » . .	6,12 »	3,72 »	2,40 »	2,55
14 » . .	5,96 »	3,49 »	2,47 »	2,41
15 » . .	6,08 »	3,36 »	2,72 »	2,19
Soit une moyenne des rapports $\frac{\text{protéines totales}}{\text{globulines}}$ de *2,34*.				

Cette moyenne ne diffère que fort peu de celle des rapports obtenus chez les souris non infectées.

II. — Rats blancs

Animaux témoins et infestés âgés de 2 à 3 mois. La quantité de sang recueillie est suffisante pour effectuer des dosages individuels.

A) *Rats témoins.*

Rat nº	Protéines totales	Sérines	Globulines	Rapport protéines totales / globulines
1	7,09 o/o	3,50 o/o	3,59 o/o	1,97
2	6,88 »	3,41 »	3,47 »	1,98
3	7,09 »	3,97 »	3,12 »	2,27
4	6,98 »	4,14 »	2,84 »	2,46
5	7,19 »	3,80 »	3,39 »	2,12
6	7,96 »	3,42 »	4,54 »	1,75
7	7,77 »	3,90 »	3,87 »	2,00
8	7,15 »	3,21 »	3,94 »	1,81
9	6,26 »	2,75 »	3,51 »	1,78
10	7,41 »	2,68 »	4,73 »	1,56
11	7,61 »	3,46 »	4,15 »	1,83
12	6,98 »	3,05 »	3,93 »	1,77
13	6,26 »	3,58 »	2,68 »	2,33
14	7,09 »	3,60 »	3,49 »	2,03
15	6,26 »	3,35 »	2,91 »	2,15
16	6,67 »	3,50 »	3,17 »	2,10
17	6,47 »	3,35 »	3,12 »	2,07
18	6,88 »	3,60 »	3,28 »	2,09

Rat n°	Protéines totales	Sérines	Globulines	Rapport protéines totales / globulines
19	6,88 o/o	2,90 o/o	3,98 o/o	1,72
20	7,51 »	4,12 »	3,39 »	2,21
21	7,09 »	3,43 »	3,66 »	1,94
22	6,98 »	3,72 »	3,26 »	2,14

Moyenne des rapports $\frac{\text{protéines totales}}{\text{globulines}}$: 2,00.

B) *Rats infectés*

(sacrifiés entre le 10e et le 15e jour de l'infection).

Rat n°	Protéines totales	Sérines	Globulines	Rapport protéines totales / globulines
1	6,92 o/o	2,61 o/o	4,31 o/o	1,60
2	7,22 »	3,05 »	4,17 »	1,73
3	7,07 »	2,95 »	4,12 »	1,71
4	7,31 »	2,90 »	4,41 »	1,65
5	7,36 »	2,62 »	4,74 »	1,55
6	6,88 »	2,75 »	4,13 »	1,66
7	7,17 »	2,73 »	4,44 »	1,66
8	7,40 »	3,17 »	4,23 »	1,74
9	6,51 »	2,75 »	3,76 »	1,73
10	6,14 »	2,35 »	3,79 »	1,61
11	6,06 »	2,45 »	3,61 »	1,69
12	5,92 »	2,30 »	3,62 »	1,63
13	6,61 »	2,13 »	4,48 »	1,47
14	6,29 »	2,55 »	3,74 »	1,68
15	5,91 »	2,39 »	3,52 »	1,67
16	6,64 »	3,01 »	3,63 »	1,83
17	5,69 »	2,30 »	3,39 »	1,67
18	6,94 »	3,23 »	3,71 »	1,87
19	7,91 »	3,40 »	4,51 »	1,75
20	6,19 »	2,12 »	4,07 »	1,52
21	5,21 »	2,17 »	3,04 »	1,71
22	6,93 »	2,59 »	4,34 »	1,59
23	7,41 »	3,04 »	4,37 »	1,69
24	5,99 »	2,70 »	3,23 »	1,85
25	6,24 »	3,07 »	3,17 »	1,96
26	6,31 »	2,41 »	3,90 »	1,61
27	6,93 »	2,79 »	4,14 »	1,67
28	7,02 »	3,38 »	3,64 »	1,93
29	6,23 »	2,71 »	3,52 »	1,77
30	6,42 »	2,90 »	3,52 »	1,82
31	6,38 »	2,26 »	4,12 »	1,54
32	6,90 »	3,04 »	3,86 »	1,78
33	6,44 »	2,76 »	3,68 »	1,75
34	7,19 »	3,16 »	4,03 »	1,78
35	6,98 »	2,41 »	4,57 »	1,52

Moyenne des rapports $\frac{\text{protéines totales}}{\text{globulines}}$: 1,69.

La moyenne des rapports $\frac{\text{protéines totales}}{\text{globulines}}$ s'établit à 2,00 chez le rat blanc indemne et à 1,69 chez l'animal infecté de *Plasmodium berghei*, la modification du rapport apparaissant ici nettement.

III. — Cricetomys ansorgei

Le nombre d'animaux disponibles est moindre que celui des souris et des rats, la reproduction du *Cricetomys* étant pratiquement impossible au laboratoire. Devant opérer sur des captures de brousse, il a été impossible de déterminer l'âge des sujets. En outre, beaucoup d'animaux n'ont pu être utilisés pour les dosages, étant fortement parasités d'*Inermicapsifer*.

A) Cricetomys *témoins*.

Cric. n°	Protéines totales	Sérines	Globulines	Rapport $\frac{\text{protéines totales}}{\text{globulines}}$
1	7,09 o/o	4,53 o/o	2,56 o/o	2,77
2	6,90 »	3,82 »	3,08 »	2,24
3	7,09 »	3,64 »	3,45 »	2,05
4	7,41 »	4,40 »	3,01 »	2,46
5	6,54 »	3,02 »	3,52 »	1,85
6	7,09 »	3,97 »	3,12 »	2,27
7	5,14 »	2,75 »	2,39 »	2,15
8	6,47 »	4,04 »	2,43 »	2,66
Moyenne des rapports $\frac{\text{protéines totales}}{\text{globulines}}$: *2,31*.				

B) Cricetomys *infectés*
(sacrifiés deux à quatre semaines au plus tôt après l'infection).

Cric. n°	Protéines totales	Sérines	Globulines	Rapport $\frac{\text{protéines totales}}{\text{globulines}}$
1	6,26 o/o	2,22 o/o	4,04 o/o	1,54
2	7,01 »	2,84 »	4,17 »	1,68
3	6,92 »	3,98 »	2,94 »	2,35
4	6,41 »	3,05 »	3,36 »	1,90
5	7,20 »	2,61 »	4,59 »	1,56
6	6,02 »	2,14 »	3,88 »	1,55
7	6,92 »	2,01 »	4,91 »	1,40
8	6,98 »	2,21 »	4,77 »	1,46
Moyenne des rapports $\frac{\text{protéines totales}}{\text{globulines}}$: *1,68*.				

La variation du rapport $\frac{\text{protéines totales}}{\text{globulines}}$ sous l'influence de l'infection à *Plasmodium berghei*, passant de 2,31 chez l'animal indemne à 1,68 chez le *Cricetomys* infecté, est plus marquée que chez les deux espèces étudiées précédemment.

Cette différence dans l'évolution du rapport protéines totales/globulines dans les trois espèces animales étudiées semble pouvoir être mise en parallèle avec les types d'infection signalés par I. Vincke :

1) Evolution fatale vers la mort : type souris blanche. Modification pratiquement nulle du rapport.

2) Animaux pouvant résister et guérir de l'infection : cas du rat blanc. Modification appréciable du rapport.

3) Animaux faisant une maladie à rechute avec phénomènes d'immunité : cas du *Cricetomys*. Modification importante du rapport.

Résumé. — Etude de l'évolution du rapport protéines totales/globulines dans le sérum d'animaux infestés par *Plasmodium berghei*. Cette évolution est variable suivant l'espèce animale étudiée : presque nulle chez la souris blanche, appréciable chez le rat blanc et très importante chez le *Cricetomys*.

Bibliographie

Galliard (H.) et Lapierre (J.). — Infection à *Plasmodium berghei* chez le rat blanc. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, **44**, 3-4, 185-194.

Vincke (I. H.) et Lips (M.). — Un nouveau *Plasmodium* d'un rongeur sauvage du Congo, *Plasmodium berghei* n. sp. *Ann. Soc. B. Méd. Trop.*, 1948, **28**, 1, 97-104.

Vincke (I. H.), Peeters (E. M. E.) et Frankie (G.). — Evolution du *Plasmodium berghei* et *vinckei* chez différents mammifères. *Ann. Soc. B. Méd. Trop.*, 1953, **33**, 3, 269-282.

NOUVEAU CAS DE FIÈVRE BILIEUSE HÉMOGLOBINURIQUE TRAITÉ PAR LA CORTISONE

Par L. PORTE (*)

En juillet 1953, nous avions traité avec succès par la Cortisone, un premier cas grave de F. B. H., rapporté à la Société de Pathologie Exotique dans la séance du 9 décembre 1953 (**).

(*) Séance du 8 juin 1955.
(**) *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, **47**, 1, 68-71.

Une omission de secrétariat nous a empêché d'indiquer qu'au moment de la rédaction, nous avions eu connaissance du premier cas publié par J. C. Linley Adams (*Brit. Med. J.*, 11 avril 1953, 4814, 819), concernant un nourrisson.

En février 1954, nous avons admis dans notre Service de l'Hôpital de Douala un autre malade, Camerounais cette fois, le Médecin Africain Bil... cas d'autant plus grave qu'il s'agissait d'une récidive (première bilieuse en 1949).

Il observait une prophylaxie chimique très irrégulière.

Début brusque le 4 février au soir par un violent frisson avec clocher thermique à 40°, hospitalisé le lendemain avec une hémoglobinurie évidente, état général très altéré, prostration, lipothymies, splénomégalie importante, foie débordant d'un travers de doigt, T. A. = 12/7.

— *Hémogramme :*

G. R.	3.700.000
G. B.	8.800
F. L.	subnormale

— *Urines :*

Albuminurie à 1 g. 10 o/oo.

Présence de sels et pigments biliaires, hémoglobinurie massive, cylindres granuleux dans le culot de centrifugation ; absence d'hématies.

Diurèse : 0,500.

Traitement.

Cortisone par voie buccale, 25 mg. toutes les 6 heures, Flavoquine, tonicardiaques, vitamines B_1, C et co-carboxylase I. V.

Le lendemain, ictère, hémoglobinurie toujours massive, mais diurèse à 2 l., albuminurie à 1 g. 10, débris granuleux dans le culot.

— *Température* : 37° le matin, 37°8 le soir, T. A. : 12/6 ; G. R. : 3.080.000. Le malade est calme.

En raison de sensations nauséeuses, nous administrons la Cortisone par voie I. M. 100 mg. matin et soir.

Le 7 février, urines toujours porto, mais ne contenant plus de débris granuleux, 2 l. dans les 24 heures ; température : 38°.

La Cortisone est administrée à raison de :

— 50 mg. I. M. ;

— 100 mg. par voie buccale.

Le 8 février, la diurèse passe à 3 l. 200, urines sans changement d'aspect, toujours aussi foncées, chargées d'albumine et d'hémoglobine.

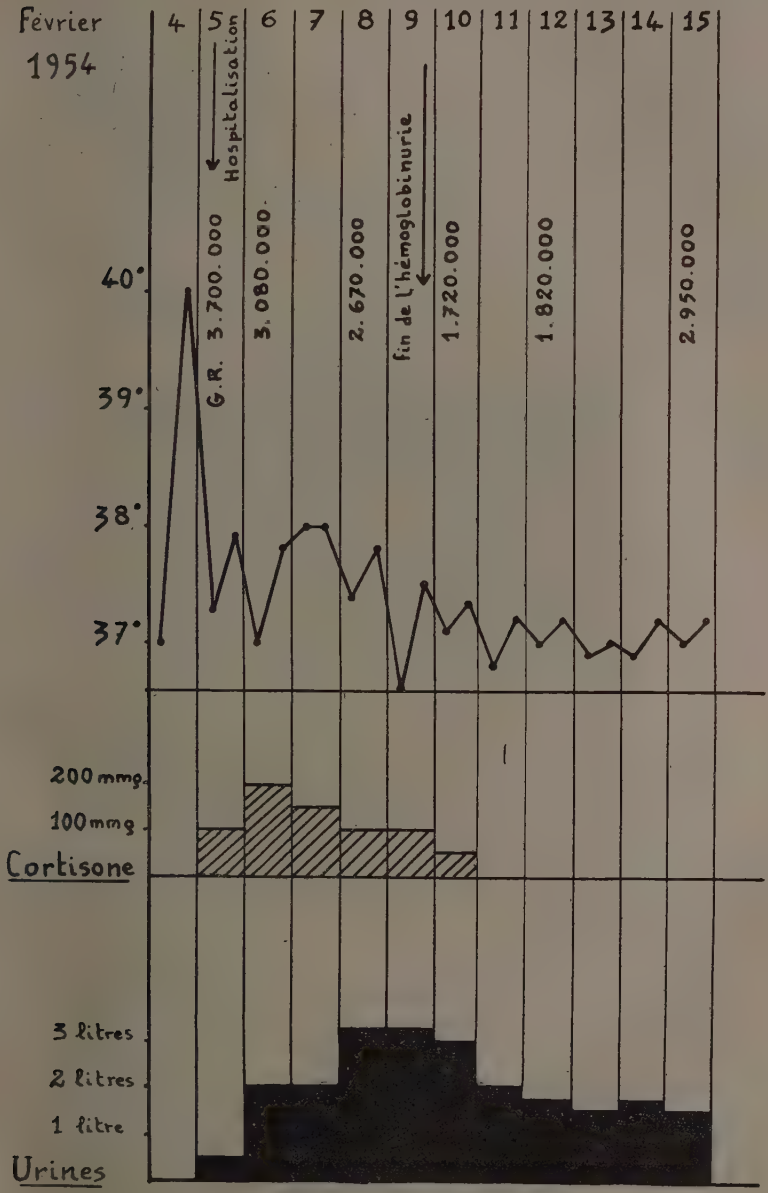

Février
1954
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Hospitalisation
fin de l'hémoglobinurie
G.R. 3.700.000
3.080.000
2.670.000
1.720.000
1.820.000
2.950.000
40°
39°
38°
37°
200 mmg
100 mmg
Cortisone
3 litres
2 litres
1 litre
Urines

Fig. 1.

T. A. : 12,5/6 = apyrexie ;
G. R. : 2.670.000 ;
Cortisone 100 mg. buccaux.

Le lendemain diurèse : 3 l. 200, urines claires mais dont l'examen révèle encore dans la matinée la présence d'hémoglobine et 0 g. 80 d'albumine. Disparition de l'hémoglobine dans les échantillons du soir.

La crise hémolytique est définitivement arrêtée. Le malade reçoit 100 mg. de Cortisone par voie buccale.

Le 10 février, urines 3 l. avec 0,70 d'albumine sans hémoglobine.

— T. A. : 15/7 ;
— G. R. : 1.720.000.

Dernière administration de Cortisone, 50 mg. par voie buccale.

Les jours suivants, la diurèse se maintient autour de 2 l., l'albuminurie disparaît en 48 heures, l'anémie se répare rapidement :

— 1.820.000 G. R. le 12 ;
— 2.950.000 » le 15 ;
— 3.500.000 » le 1er mars, à la sortie du malade.

Il a reçu pendant sa convalescence de la Lobamine des vitamines B_{12} et C, de la Paludrine.

La dose totale de Cortisone administrée a été de :

— 250 mg., soit un flacon, par voie I. M. ;
— 450 mg. par voie buccale.

La dose quotidienne a été de 200 mg. un seul jour, 100 mg. ensuite.

Les points suivants nous paraissent à souligner :

— Rechute de bilieuse grave chez un Noir Africain, ce qui est exceptionnel.

— La modicité de la posologie employée en ce qui concerne la Cortisone, avec absence de toute réaction secondaire, pas d'œdème, la T. A. a plafonné à 15/7 le 10 février pour descendre progressivement en 3 jours à 11,5/6.

— Contrairement à notre premier cas où le raptus hémolytique nous avait paru stoppé par la médication cortisonique, elle n'a eu aucune influence sur l'hémolyse puisque administrée dès le début de la crise, elle n'a pas empêché l'hémoglobinurie de se poursuivre pendant 5 jours. Mais en dépit de la tendance oligurique observée à l'entrée, le malade a présenté une diurèse exceptionnelle pendant l'évolution, ce qui nous a permis de le traiter avec une grande simplicité.

Il est à noter qu'il n'a reçu aucune perfusion, seulement des boissons abondantes rendues possibles par l'absence de vomissement.

L'angoisse des premières heures a fait rapidement place à une

quiétude optimiste qu'on ne rencontre ordinairement pas chez de tels malades, surtout lorsqu'il s'agit de récidives et encore moins chez un médecin.

Nous nous sommes également abstenus de transfusion. La déglobulisation massive s'est rapidement réparée.

Il y aurait intérêt à multiplier les tentatives de traitement de la F. B. H. par la Cortisone pour en préciser l'efficacité qui paraît réelle sur la diurèse, élément capital du pronostic.

UN NOUVEL ANTHELMINTHIQUE : LE DILAURATE DE DIÉTHYLÈNE-DIAMINE

Par R. CAVIER et J. GAULIN (*)

Au cours des travaux que nous poursuivons depuis 1950 (1, 6) sur les propriétés anthelminthiques de la diéthylène-diamine et de certains de ses dérivés, nous avons été conduits à étudier quelques sels d'acides gras de cette base.

Il nous a paru, en effet, que la grande hydrosolubilité de la diéthylène-diamine, entraînant sa rapide résorption au niveau de la muqueuse intestinale, était un obstacle à son efficacité, en même temps qu'elle était susceptible de favoriser l'apparition de phénomènes de toxicité. Aussi, nos recherches ont-elles été orientées vers l'obtention de dérivés moins solubles, plus actifs et présentant une plus grande marge de sécurité.

Nous avons préparé et essayé les sels d'acides gras saturés (de C_{10} à C_{18}) de la diéthylène-diamine ; la technique de nos essais pharmacologiques, inspirée des travaux fondamentaux de Deschiens (2, 3, 4) comporte essentiellement deux épreuves.

1) *Essai* in vitro *sur une coproculture de* **Rhabditis macrocerca**. — L'essai consiste à déterminer la concentration de la solution aqueuse de principe actif tuant 50 o/o des vers en 30 minutes.

Les résultats, exprimés en grammes pour 1.000, sont consignés dans le tableau I.

2) *Essai* in vivo *sur les Oxyuridés de la souris*. — Des lots de dix souris parasitées reçoivent, par voie rectale, une fois par jour, pendant 7 jours, 0 cm^3 75 de la solution du produit à essayer ; le 8e jour, les animaux sont sacrifiés et l'on recherche les oxyures vivants dans le cæcum ; on détermine la dose quotidienne minimum capable de déparasiter complètement la totalité des animaux soumis à l'essai. Les valeurs ainsi trouvées, exprimées en mg./kg., sont rassemblées dans le tableau I.

(*) Séance du 11 mai 1955.

TABLEAU I

Essai d'activité anthelminthique de la diéthylène-diamine et de quelques-uns de ses sels.

	Essai sur *Rhabditis* : concentrations actives en g. o/oo	Essai sur Oxyuridés de la souris doses minimum actives en mg./kg./p. d.
Diéthylène-diamine.	2,0	37,5
Dichlorhydrate de diéthylène-diamine.	2,5	—
Dicaprate » »	0,5	50
Dilaurate » »	0,33	37,5
Dimyristate » »	0,33	37,5
Dipalmitate » »	5,0	37,5
Distéarate » »	10,0	75

La salification de la diéthylène-diamine par des acides gras exalte les propriétés anthelminthiques de celle-ci, au moins lorsque la chaîne grasse n'est pas trop longue, le maximum d'activité est observé avec les dilaurate et dimyristate.

Nous avons poursuivi nos recherches avec le dilaurate de diéthylène-diamine (*), en comparant la toxicité de ce sel avec celle de la base elle-même. En utilisant la technique classique de KAERBER et BEHRENS, nous avons déterminé la D. L. 50, pour les deux corps, chez la souris, par voie orale ; nous avons ensuite calculé, dans les deux cas, le coefficient chimiothérapique $\frac{C}{T}$ (tableau II).

TABLEAU II

Toxicité comparée de la diéthylène-diamine et du dilaurate de diéthylène-diamine.

	Diéthylène-diamine	Dilaurate de diéthylène-diamine
D. $L_{.50}$ (en mg./kg.)	2.650	11.600
$\frac{C}{T}$	$\frac{37,5}{2.650} = \frac{1}{70}$	$\frac{37,5}{11\ 600} = \frac{1}{309}$

(*) La préparation et les essais de pureté de ce corps sont décrits dans la thèse de l'un de nous (5).

La marge de sécurité très satisfaisante du dilaurate de diéthylène-diamine nous a incités à procéder à des essais cliniques ; ceux-ci ont été effectués à l'hôpital Saint-Louis, dans le service du professeur Turpin, par le docteur J. Savaton-Pillet. Ils ont porté sur 40 cas d'helminthiase, comprenant 30 cas d'oxyurose et 10 cas d'ascaridiose. Les enfants ont été répartis en deux groupes, dont le premier a reçu un traitement par voie orale seulement, et le deuxième, un traitement par voie orale, complété par l'administration de suppositoires.

Le dilaurate de diéthylène-diamine a été administré sous forme de granulé glutinisé à 3 o/o, de façon à éviter une dissociation du produit dans les premières parties du tube digestif, le granulé a été donné en une seule prise, le matin à jeun, à raison de deux cuillerées à café, soit 0 g. 36 de dilaurate par jour. Dans les cas où la voie rectale était également utilisée, un suppositoire dosé à 0 g. 05 de principe actif était administré le soir au coucher (afin d'éviter une légère irritation locale due au sel de pipérazine, les suppositoires renfermaient 5 mg. de chlorhydrate d'amyléine). La durée des cures a été fixée à trois jours, une deuxième cure de consolidation étant prescrite systématiquement après un repos de deux semaines.

Les résultats du traitement ont été les suivants : 1) sur 30 cas d'oxyurose, 28 guérisons définitives, dont 20 après une seule cure. Parmi les 2 échecs, l'un des sujets a reçu les deux premières cures sans succès, mais n'a pas voulu se soumettre à une troisième ; l'autre n'a pas été revu après la troisième cure ; 2) sur 10 cas d'ascaridiose, 6 guérisons dont 3 après la première cure ; les 4 échecs concernaient les 4 enfants d'une même famille présentant une infestation massive.

Il est intéressant de noter également que la seule administration orale suffit pour obtenir la guérison, les enfants traités uniquement par cette voie ayant été négativés dans le même temps que ceux de l'autre groupe.

La tolérance des enfants au dilaurate de diéthylène-diamine a été remarquable aux doses utilisées et aucun phénomène, même mineur, n'a été enregistré.

Le dilaurate de diéthylène-diamine est donc un produit d'efficacité incontestable, particulièrement actif dans l'oxyurose ; il est parfaitement toléré, même chez le jeune enfant ; son coefficient chimiothérapique très faible, traduisant une très faible toxicité, permet une posologie relativement élevée, sans tenir compte ni du poids ni de l'âge de l'enfant ; sa faible absorption intestinale permet de réaliser le traitement uniquement par la voie orale ; ces intéres-

santes propriétés nous permettent de conclure que ce nouveau médicament mérite une place de choix dans l'arsenal anthelminthique.

Laboratoire de Parasitologie
de la Faculté de Pharmacie de Paris.

Bibliographie

1. Cavier (R.) et Gaulin (J.). — *Tanisie médicale*, juillet-août 1951.
2. Deschiens (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 201.
3. Deschiens (R.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1944, 37. 111.
4. Deschiens (R.). — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1954, 138, 184.
5. Gaulin (J.). — *Thèse Pharm.*, Paris, 1954, n° 220.
6. Turpin (R.), Cavier (R.) et Savaton-Pillet (J.). — *Thérapie*, 1952, 7, 108.

INTÉRÊT DE L'ÉTUDE DE LA SULFONÉMIE EN SULFONOTHÉRAPIE ANTILÉPREUSE

Par Hervé FLOCH (*)

La Commission de Thérapeutique (**) de la V[e] Réunion des Léprologues Brésiliens, qui s'est tenue à Curitiba (Brésil) les 1, 2 et 3 mai 1953 recommanda dans ses conclusions l'étude de la détermination des niveaux sanguins de sulfone en fonction des résultats cliniques (1).

L. de Souza Lima — et nous étions entièrement de son avis — parla à la Commission de Thérapeutique du VI[e] Congrès International de Léprologie de Madrid de l'intérêt de l'étude de la sulfonémie. Malheureusement la Commission qui avait déjà tant de points à traiter en un temps limité mais qui comportait aussi, il faut le dire, en son sein, des membres qui affirmaient ne pas être intéressés par la sulfonémie, ne traita pas cette question.

Il aurait, à nos yeux, été d'autant plus intéressant, au contraire, de la traiter, que cette même Commission enregistrant la tendance de la plupart des léprologues de par le monde recommanda des doses de *Diamino-diphényl-sulfone* (seule sulfone envisagée) allant de 300 mg. à 1.200 mg. par semaine (2).

La dose hebdomadaire minima de 300 mg. ne correspond donc qu'à l'administration de 43 mg. de D. D. S. par jour, ce qui,

(*) Séance du 11 mai 1955.
(**) Composée de L. de Souza Lima, A. Rabello, R. N. Miranda, J. G. de Azevedo et L. M. Bechelli.

a priori, peut paraître bien faible. En tous cas il s'agit bien là d'une dose limite inférieure qu'il ne faudrait pas diminuer encore car des quantités quotidiennes moindres de D. D. S. sont considérées comme inactives ; en outre comme nous l'avons souvent rappelé il convient d'attacher une attention prudente à la sulfonorésistance possible du B. H.

Mais à quelle sulfonémie peut donc correspondre une telle dose limite quotidienne que certains estiment pratiquement aussi active que la dose journalière de 200 mg. longtemps préconisée avec succès, et à laquelle beaucoup restent encore attachés au fond de leur cœur car c'est bien là, la dose maxima pratiquement bien tolérée en règle générale ? Il y a toutes chances, selon nous, pour que la dose bien tolérée maxima soit plus active que des doses moindres.

*
* *

Toujours est-il que du point de vue sulfonémie on peut considérer deux groupes de thérapeutiques sulfonées, quoi qu'il y ait en vérité bien des intermédiaires entre ces deux groupes extrêmes.

Remarquons tout de suite que ces deux groupes de thérapeutiques antilépreuses, opposés par certaines considérations, ont donné également de bons résultats cliniques. Ce qui oppose ces groupes c'est que la sulfonémie est très irrégulière dans le premier, contrairement à ce qu'elle est dans le second.

A priori, par conséquent, on serait amené à considérer que ces résultats cliniques favorables paraissent bien prouver que l'étude de la sulfonémie en thérapeutique antilépreuse est vraiment secondaire ou même sans importance aucune, puisque les résultats cliniques ne lui sont aucunement liés.

Mais ceci ne serait-il pas seulement une apparence, comme nous en sommes d'ailleurs persuadés ?

Dans le premier groupe de thérapeutiques sulfonées se placent celle par la *Diglucose-diamino-diphényl-sulfone* (*) et celle par d'autres sulfones solubles, comme la *succinyl-diamino-diphényl-sulfone* (**), sulfone monosubstituée, administrée aussi par la voie veineuse et la *Diéthyl-diamino-diphényl-sulfone* (***), sulfone disubstituée, administrée par la voie intramusculaire.

Au cours de ces thérapeutiques les dosages de sulfone sanguine mettent en évidence l'existence d'un grand clocher (fort compréhensible) peu de temps après l'injection, puis, rapidement la sulfonémie s'effondre, en raison de l'excrétion urinaire rapide.

(*) Promin de Parke et Davis.
(**) Exosulfonyl de Théraplix.
(***) Avlosulfone E. O. S. de Avlon.

C'est cette constatation qui nous a permis d'écrire, comme l'ont d'ailleurs rappelé Touzin et Merland (3), ce qui est en ce sens indiscutable, « qu'il ne faut pas s'obnubiler sur le taux de la sulfonémie ».

Il est évident, en effet, que ce n'est pas la sulfone sanguine qui est directement active sur les bacilles de Hansen du derme, du tissu nerveux ou des organes, mais bien la sulfone extravasée de la lymphe interstitielle. Il est tout à fait admissible, à nos yeux, que le clocher de sulfonémie très important dont nous venons de parler, soit contemporain d'une extravasation maxima de la sulfone sanguine. C'est la quantité de sulfone ainsi mise en réserve, dans les tissus eux-mêmes, qui doit jouer le rôle capital dans ces thérapeutiques à sulfonémies très importantes et passagères. Nous y voyons, en somme, une analogie avec un torrent qui alimenterait irrégulièrement un « lac-réservoir », régularisant, lui, le régime de l'eau.

Avec la Promin (injection de 12 cm³ 5 par voie intraveineuse), nous avons, par exemple, relevé la présence de 3 mg. o o/o de sulfone (en D. D. S.) dans le sang, un quart d'heure après l'injection (4) ; avec la *succinyl-sulfone* (1.500 F) celle de 3 mg. 15 o/o (en D. D. S.) 3 heures après l'injection intraveineuse (5) ; avec la *Diéthyl-sulfone* (Avlosulfone) (en injections intramusculaires). Touzin et Merland après injection de 800 mg. du produit ont enregistré une sulfonémie très élevée aussitôt après l'injection : 3 mg. 3 o/o (en D. D. S.) ; mais la chute est brutale à partir de la 3e heure (3).

* * *

A l'opposé, nous situons les thérapeutiques sans grand clocher de sulfonémie et à taux de sulfone sanguine relativement régulier. Cette fois, indiscutablement, la sulfonémie est indicatrice de l'imbibition de l'organisme, notamment de la lymphe tissulaire, par les sulfones ; la connaissance de son taux est donc importante. Ce taux doit nous permettre, cette fois, de préjuger de l'activité de la thérapeutique antilépreuse.

On trouve cette sulfonémie, pratiquement régulière, lors de l'administration de la D. D. S. par voie buccale avec trois prises par jour, mode d'administration qui est toujours, à nos yeux et à celui de beaucoup de léprologues, préférable, lorsqu'on peut l'utiliser.

Avec 200 mg. de D. D. S. administrés ainsi chaque jour par voie buccale, nous avons relevé une sulfonémie pratiquement fixe de 0 mg. 55 pour 100 cm³ de sang (de 0,50 o/o à 0,60 o/o sur plusieurs malades) (6).

En administrant *per os*, 400 mg. de sulfone-mère tous les deux jours, nous enregistrons le taux de 0 mg. 90 0/0 (de 0,60 à 1 mg. 0/0) le premier jour, et 0 mg. 50 0/0 (de 0,30 à 0 mg. 60 0/0) le second jour (6).

Lorsque l'on injecte, par la voie intramusculaire, 1.200 mg. de D. D. S. (en eau physiologique gélosée à 2 0/00) par semaine, le taux sanguin de sulfone varie évidemment un peu plus largement entre deux injections successives ; il est en moyenne de 0 mg. 40 0/0, allant de 0,30 à 0 mg. 60 0/0, ce que l'on peut considérer aussi comme régulier (7).

Ces diverses posologies nous donnent, on le sait, de bons résultats.

Depuis lors, on est arrivé à recommander, *per os*, 300 mg. par semaine, ce qui peut correspondre à la dose quotidienne de 50 mg. puisque, généralement, on administre les sulfones 6 jours sur 7 ; cette posologie est considérée comme active, nous l'avons vue (2).

Nous avons cherché quelle sulfonémie correspondait à cette dose de 50 mg. par jour et n'avons trouvé que des traces (moins de 0 mg. 04 0/0) avec la méthode utilisée (8) ; ces traces étaient cependant voisines de cette dose de 0 mg. 04 0/0, car dans les urines correspondantes le minimum de sulfone rencontré a été de 1 mg. 7 0/0. Soulignons au passage que le taux de la sulfonurie doit en effet permettre d'évaluer *grosso modo* la plus ou moins grande importance de « traces » de sulfone rencontrées dans le sang, car la sulfonurie nous a paru, en général, de 15 à 30 fois plus élevée que la sulfonémie ; ce rapport serait évidemment plus précis si l'on considérait le volume total des urines de 24 heures et non un échantillon de 100 cm^3.

Toujours est-il que quand, lors de l'application d'une thérapeutique sulfonée, sans clocher de sulfonémie, on trouve des « traces importantes » de sulfone dans le sang on peut admettre que le taux de sulfonémie est suffisant pour une réelle activité antilépreuse, puisque ces « taux » sanguins correspondent à une dose quotidienne de D. D. S. reconnue active.

*
* *

Ces considérations nous ont amené, d'une part, à dire que pour expliquer l'activité de certaines sulfones complexes administrées à faibles doses (200 mg. par jour par exemple dans le cas des sulfones thymolées) il n'était aucunement besoin de recourir à une explication ingénieuse mais encore toute théorique (ces sulfones seraient véhiculées jusqu'aux B. H. par les histiocytes) car les taux sanguins de sulfone suffisent amplement à expliquer une activité antilépreuse (8).

Par ailleurs, nous avons été conduits à admettre que l'on pouvait ne pratiquer qu'une injection intramusculaire mensuelle de D. D. S. en suspension aqueuse, en profitant du retard provoqué par la lente résorption de « gros grains » ou « gros cristaux », de 200 à 500 μ, de *Diamino-diphényl-sulfone* (9).

Le retard est alors provoqué, d'une part, évidemment, et premièrement par l'insolubilité de la D. D. S. et, d'autre part, secondairement, par la grosseur des « grains ». La gélose du véhicule aqueux (colloïde) que nous recommandons n'a plus qu'un rôle de « protection » des « grains » (cristalloïde), qui restent plus aisément en suspension dans une eau gélosée à 2 o/oo (ou 3 o/oo) que dans une eau physiologique simple. Un tout autre véhicule permettant d'injecter sans difficultés les gros « cristaux » de D. D. S. aboutira, évidemment, pratiquement, au même résultat du point de vue « retard ».

Nous avons d'ailleurs constaté que les « cristaux » de sulfonemère de 90 à 120 μ de dimensions, que nous avons recommandés en injections de 1 g. 50 toutes les trois semaines (10) provoquent eux-mêmes une sulfonémie mensuelle acceptable à la dose de 1 g. 80 ; ils ont sur les plus gros « grains » l'avantage d'être plus aisément injectables.

Voici, en effet, les chiffres de sulfonémie que nous avons enregistrés, en moyenne, chez huit malades du 25e au 31e jour après l'injection de 1 g. 80 de D. D. S. (cristaux de 90 à 120 U). en suspension à 15 o/o dans 12 cm³ d'eau physiologique gélosée à 2 o/oo : 25e jour, 0 mg. 08 o/o ; 26e jour, 0 mg. 12 o/o ; 27e jour, 0 mg. 12 o/o ; 28e jour, 0 mg. 14 o/o ; 29e jour, 0 mg. 14 o/o ; 30e jour, 0 mg. 08 o/o ; 31e jour, 0 mg. 12 o/o.

Il est évident que l'on pourrait encore « augmenter » le retard provoqué par l'injection de suspensions de « grains » de D. D. S. en augmentant encore le volume de ces « grains ». Mais, d'une part, nous l'avons vu, il faut tenir compte des difficultés d'injection qui augmentent avec les dimensions des « cristaux », et, d'autre part, le rythme des injections mensuelles, auquel nous avons déjà abouti, est vraiment pratique.

Nous tenons à souligner cependant que nous ne prétendons aucunement qu'on puisse considérer cette posologie comme idéale. Il convient d'éviter d'abaisser trop fortement la dose administrée de produit actif. Le risque de sulfono-résistance du B. H. n'est pas négligeable, comme nous l'avons signalé maintes fois (11), surtout lors de l'emploi de faibles doses, de plus en plus préconisé.

Nous pensons toujours qu'une sulfonémie régulière à 0 mg. 40 o/o de D. D. S., par exemple, est plus active et bien plus recommandable, chaque fois que possible, que la sulfonémie aux alentours de

0 mg. 04 0/0 qui est en somme admise comme minimum, actuellement.

Ces considérations sont d'ailleurs vraies aussi pour les thérapeutiques sulfonées provoquant de grands clochers de sulfonémie. Il y a déjà plusieurs années que L. de Souza Lima et ses collaborateurs ont souligné le fait que les résultats par eux obtenus avec 12 cm³ de Promin, administrés quotidiennement, étaient bien meilleurs que ceux obtenus avec 5 cm³ du même produit (12).

Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.

Bibliographie

(1) Noticiario. — V Reuniao dos Leprologos Brasileiros. *Arquivos Mineiros de Leprologia*, avril 1953, **13**, 2, 148-154.

(2) Floch (H.). — VI^e Congrès International de Léprologie (II). Rapport de la Commission de Thérapeutique. Rapport de la Commission d'Assistance Sociale. Discussion. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication n° 321, mars 1954.

(3) Touzin (R.) et Merland (R.). — Traitement de la lèpre par une nouvelle sulfone. Son élimination dans les milieux biologiques. VI^e Congrès International de Léprologie. Madrid, octobre 1953.

(4) Floch (H.), Leguiller (A.) et Destombes (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre (II). Comment agit la Promin (sulfone disubstituée) administrée par la voie veineuse. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication n° 224, février 1951.

(5) Floch (H.), Leguiller (A.) et Destombes (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre (I). Comment agit la succinyl-diamino-diphényl-sulfone (sulfone monosubstituée) administrée par voie intraveineuse. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication n° 224, février 1951.

(6) Floch (H.), Deniel (H.) et Destombes (P.). — Le devenir de la « sulfone-mère » (diamino-diphényl-sulfone) dans l'organisme des lépreux. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication n° 202, décembre 1949.

(7) Floch (H.), Leguiller (A.) et Destombes (P.). — La sulfone-mère retard en eau physiologique gélosée permet de ne pratiquer, pour le traitement des lépreux, qu'une injection intramusculaire par semaine. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication n° 228, avril 1951.

(8) Floch (H.) et Gélard (A. M.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre (IX). Comment agissent les sulfones thymolés (argentiques ou non) administrées par la voie buccale. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini.* Publication n° 357, mars 1955.

(9) Floch (H.) et Gélard (A. M.). — La D. D. S.-retard en injections intramusculaires. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, novembre 1954, 138, 31-32.

(10) Floch (H.) et Gélard (A. M.). — Utilisation de la D. D. S.-retard en fonction de la grosseur des cristaux de la suspension. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, 7, 35-40.

(11) Floch (H.). — Le Ve Congrès International de la Lèpre à La Havane. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*. Publication n° 185, février 1949.

(12) Rocha (C.). — Symposium. Esperiencia brasileira com sulfonoterapia (Coordenador F. E. Rabelo). *Arquivos Minetros de Leprologia*, octobre 1952, 12, 4, 321.

ESSAI DU LARGACTIL ASSOCIÉ A LA D.D.S. EN THÉRAPEUTIQUE ANTILÉPREUSE

Par Hervé FLOCH (*)

Nous avons pensé à expérimenter en thérapeutique antilépreuse l'association de sulfones avec le Largactil (**).

En effet, d'une part, les propriétés réductrices du métabolisme par action « narcobiotique » de ce composé seraient sensiblement du même ordre de grandeur chez les bactéries et chez les autres êtres vivants (1).

D'autre part, le Largactil a des propriétés de potentialisation vis-à-vis de divers agents thérapeutiques, notamment d'antibiotiques (2).

On a en outre constaté que le Largactil était lui-même bactériostatique *in vitro* vis-à-vis du *Bacille de Koch* ; il aurait même donné quelque succès en thérapeutique antituberculeuse (3) (4). Or on sait les relations existant entre *Bacille de Koch* et *Bacille de Hansen* (5).

Nous avons pu utiliser le Largactil chez trois lépreux, l'un lépromateux, le second tuberculoïde (en réaction), le troisième indifférencié.

* * *

H. D. X. est un Annamite libéré de 52 ans, classé lépromateux en août 1954 ; le visage, le tronc et les membres supérieurs sont couverts de petits lépromes succulents avec de grandes plaques rouges d'infiltration sur le tronc et l'abdomen (Fernandez —, Mitsuda —).

Dès son classement il est traité par l'association quotidienne de 1 comprimé 1/2 *per os* de Largactil, dosé à 25 mg., avec le traitement

(*) Séance du 8 juin 1955.

(**) *N-(3'-Diméthyl-Amino)-Propyl-3-Chlorphénothiazine.*

sulfoné (injection de 1 g. 20 de D.D.S. par semaine); en même temps des vitamines E et B sont administrées en raison de douleurs musculaires concomitantes.

Dès le 2 décembre 1954, on note une grande amélioration clinique du point de vue cutané (désinfiltration, affaissement ou disparition des nodules), amélioration qui s'accentue rapidement.

En janvier H. D. X. présente un œdème violacé de la jambe droite (réaction ou « crise lymphangitique »?) avec fièvre et douleur musculaire profonde à la jambe. Nous traitons avec succès cet épisode par la pénicilline en association avec le Rubiazol pendant une dizaine de jours. L'état général redevient bon.

L'amélioration continue jusqu'en mai 1955.

Au total on enregistra une très grande amélioration clinique; au point de vue bactériologique on constatait, en novembre 1954, déjà, une diminution du nombre des bacilles de Hansen et leur transformation granuleuse; peu de modifications histologiques encore à ce moment, ce qui est tout à fait habituel.

* * *

C. O., Créole de 32 ans, classée lépreuse (forme tuberculoïde) en 1939 est traitée par la diaminodiphénylsulfone depuis deux ans. Elle est très améliorée mais présente une réaction bénigne au début de 1954 (Fernandez +, Mitsuda +) : infiltration de la face au niveau d'anciennes lésions, dyschromies devenant rougeâtres, yeux humides, fièvre.

Dix injections intramusculaires quotidiennes, de 25 mg. de Largactil chacune, sont sans action nette.

* * *

C. J. V., est une Créole de 22 ans classée à l'âge de 5 ans et présentant depuis lors une lèpre de forme indifférenciée fort peu évolutive (Fernandez —, Mitsuda —) traitée par la sulfone-mère *per os* depuis 5 années, mais d'une façon très intermittente.

Une griffe cubitale débute main droite en février 1954; nous pratiquons des injections locales péri et intraveineuses de 1500 F que nous utilisons dans les cas semblables (5).

En août se manifeste une réaction de type érythème noueux, avec fièvre; l'éruption est surtout localisée aux poignets; les mains et les pieds sont légèrement œdématiés; la malade se plaint de douleurs spontanées et à la palpation dans les deux cubitaux.

Le 23 août le Largactil lui est administré à raison de 25 mg. en injections intramusculaires quotidiennes.

Le 30 l'amélioration est déjà nette, la fièvre est tombée, les infiltrations ont diminué ainsi que les douleurs; la malade se sert beaucoup plus aisément de ses mains qu'elle ne le faisait depuis le début de la phase réactionnelle.

Après 12 injections, le 6 septembre 1954, la réaction est pratiquement disparue.

* * *

Ces quelques essais sont évidemment trop réduits pour nous permettre de tirer des conclusions positives.

Ils permettent cependant d'estimer qu'ils devraient être continués et étendus.

L'amélioration rapide que nous avons enregistrée chez notre malade lépromateux est particulièrement intéressante ; c'est une des plus brillantes que nous ayons enregistrée en sulfonothérapie. Dans un tel cas ce serait surtout, pensons-nous, à un phénomène de potentialisation qu'il faudrait rattacher l'action du Largactil. En tous cas on peut remarquer que notre malade a absorbé sans inconvénient notable 1 comprimé 1/2 de Largactil, pendant sept mois, chaque jour.

Par contre l'action favorable enregistrée dans la réaction chez notre dernière malade serait plutôt à rattacher évidemment aux propriétés narcobiotiques du Largactil.

Institut Pasteur de la Guyane.

Bibliographie

(1) Decourt (P.), Gastal (R.) et Grenat (T.). — Etude de l'action narcobiotique sur les germes microbiens. *C. R. Acad. Sciences*, 1953, 237, 18, 1109.

(2) Lutzenkirchen (A.) et Schoog (M.). — Potentialisation de la Pénicilline par la N-(3'-Diméthyl-Amino)-Propyl-3-Chlorphénothiazine et des Antihistaminiques. *Arzneim. Forsch.*, 1954, 9, 560-562.

(3) Geiger (H.) et Finkelstein (B. A.). — Le Largactil dans le traitement de la tuberculose. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, 37, 1063-1064.

(4) Tschudi-Steiner (I.). — Allgemeine Orientierung über die neuesten Arzneimittal. *Journal Suisse de Pharmacie*, janvier 1955, 93, 4, 64-71.

(5) Lowe (J.). — The leprosy bacillus and the host reaction to it. *Leprosy Review*, 1955, 26, 1.

(6) Floch (H.) et Sureau (P.). — Action du 1500 F en injections locales dans les névrites lépreuses. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini*. Publication, octobre 1952, n° 273.

MÉMOIRES

ESSAIS DE VACCINATION DU BUFFLE ASIATIQUE CONTRE LA PESTE BOVINE PAR L'EMPLOI DU VIRUS PESTIQUE LAPINISÉ (VIRUS L DE J. NAKAMURA)

Première note.

Par G. STEVENIN, P. HUARD et Y. GOEFFON (*)

Le buffle d'Indochine est très sensible à la peste bovine. Aussi, avertis par les travaux de Nakamura de l'extrême sensibilité du bétail japonais de race noire au virus pestique lapinisé, nous pouvions nous demander s'il n'en était pas de même, sinon pour le zébu, du moins pour le buffle d'Asie.

Notre projet de substituer le virus lapinisé au vaccin formolé de pulpes d'organes dans la prophylaxie antipestique, exigeait donc une expérimentation préalable avant d'entreprendre la transformation de notre production de vaccin dans les Instituts Pasteur de Nhatrang et de Pnomh-Penh.

Nous consignons ici les résultats d'une première expérience réalisée sur 60 bufflons à Nhatrang et sur 15 de ces animaux à Pnomh-Penh.

Souche utilisée. — Le virus nous a aimablement été remis par le docteur Nakamura sous forme d'un ganglion mésentérique prélevé au Laboratoire de Tachikawa le 3 août 1953 sur le lapin du 932e passage de la souche Nakamura III. Non lyophilisée, cette souche fut ramenée à Nhatrang par avion dans d'excellentes conditions et passée sur lapin le 19 août. La figure 1 représente ce premier passage sur 3 lapins qui furent inoculés par voie intraveineuse, à la dose de 1 cm^3, avec une émulsion au 1/50 en eau physiologique du broyat ganglionnaire. Ces animaux, ainsi que tous ceux que nous avons utilisés par la suite, pesaient en moyenne 1 kg. 500 et provenaient de notre élevage. Bien que de souche locale, ils ont toujours présenté des réactions régulières tant dans leur courbe thermique que dans leurs lésions (fig. 1).

(*) Séance du 8 juin 1955.

Les températures de ces animaux ne furent prises que 2 fois par jour à 7 heures 30 et à 17 heures. On sait qu'en climat tropical, chez les petits animaux de laboratoire, des poussées thermiques peuvent se produire pendant les heures chaudes de la journée même chez des animaux sains.

Conservation de la souche. — La souche ainsi passée tous les mois sur plusieurs lapins fut conservée en sorbetière à une température minimum de — 25°.

Immédiatement après le prélèvement à la 72e heure du ganglion mésentérique, celui-ci était placé, en attendant sa mise en sorbetière, dans un tube stérile plongeant dans un mélange réfrigérant de glace pilée et de sel marin à parties égales ($t° = -17°$) (*). Cette précaution est indispensable pour soustraire le plus rapidement possible, le virus à l'action de la chaleur ambiante. Ne pas en tenir compte peut exposer l'expérimentateur à des échecs de la vaccination ainsi que nous le verrons plus loin.

Préparation du vaccin et posologie.

Le broyage du ganglion était réalisé dans un petit mortier réfrigéré et stérile ; mais il ne fait aucun doute qu'un broyeur électrique de petit format (genre « mixeur ») eût donné un pulpage plus homogène.

(*) Nous n'avions pas de neige carbonique à notre disposition mais étant donné que la période comprise entre deux passages n'a jamais excédé un mois, la garantie de conservation du virus était suffisante.

Fig. 1.
Notation : -/-/-/- lésion très marquée.
-/-/- lésion moyenne.

On remarquera que le nombre des plaques de Peyer chez ces animaux varie de 5 à 7.

Par « plaque cæcale » nous désignons la *tonsilla cæcalis major* et par « sac rond » le *sacculus rotundus*.

Fig. 2. — Type de réaction forte.
La température atteint 41° pendant deux jours.

Fig. 3. — Réaction moyenne.
La température atteint 40° pendant plusieurs jours.

Fig. 4. — Prototype de réaction au virus L chez un animal porteur de Trypanosomes. Les parasites ont été décelés en abondance au moment du clocher thermique consécutif à l'épreuve d'immunité.

Remarque : sur les courbes II, III, IV, la première barre verticale indique le jour de l'inoculation, la seconde indique la date de l'épreuve d'immunité.

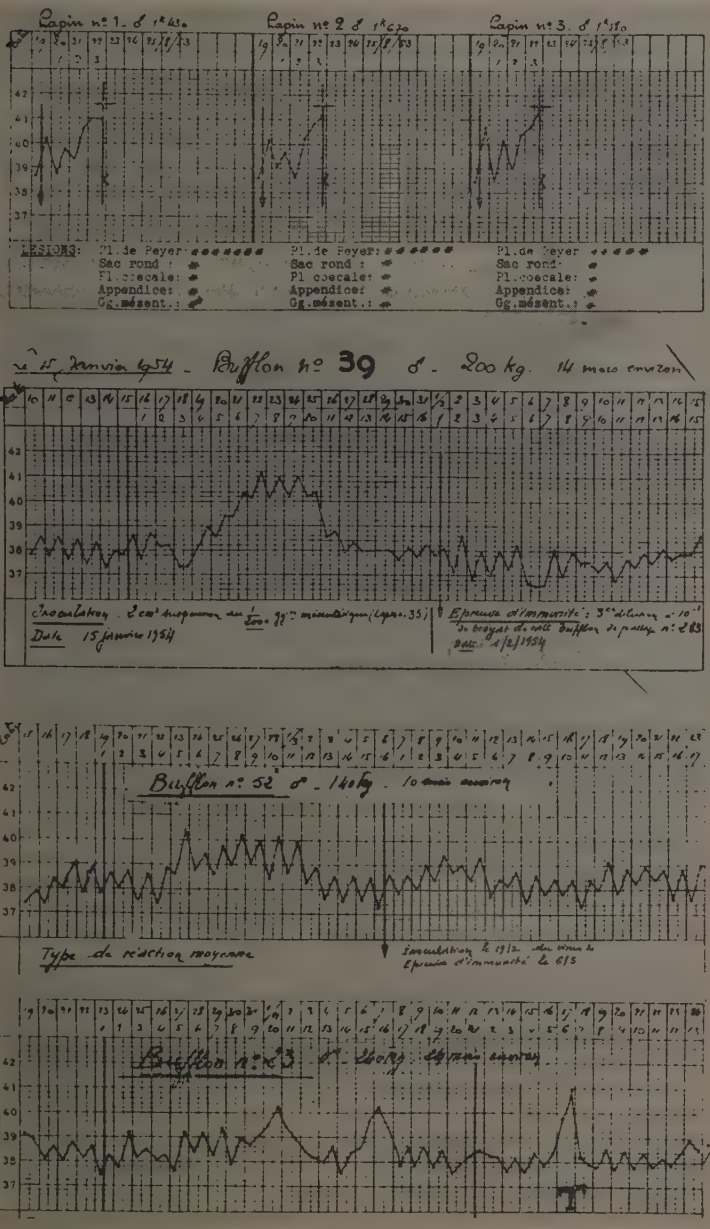

Lapin n° 1. ♂ 1k45.
Lapin n° 2 ♂ 1k270
Lapin n° 3. ♂ 1k180
LESIONS:
Pl. de Peyer:
Sac rond :
Pl. cœcale:
Appendice:
Gg. mésent.:
le 15 Janvier 1954 - Buffon n° 39 ♂ - 200 kg. 14 mois environ
Inoculation 2 cm³ suspension au 1/100 de 38 : microbigène (Lapin 35)
Date 15 janvier 1954
Epreuve d'immunité : 3me délivrance : 10⁻¹
Buffon n° 52 ♂ - 140 kg. 10 mois environ
Type de réaction moyenne
Inoculation le 1912 du virus de
Epreuve d'immunité le 615
Buffon n° 43 ♂ 160 kg

Fig. 1 à 4.

Une première dilution en eau physiologique à 10^{-1} protégée de la lumière, était laissée à décanter deux heures au réfrigérateur. Seul le *surnageant* était ensuite prélevé pour être utilisé aux dilutions finales : 1/50e, 1/200e, 1/400e ou 1/500e. Les tubes contenant les dilutions à inoculer furent toujours laissées jusqu'au moment précis de l'inoculation, dans le mélange réfrigérant glace-sel marin. Nous insistons sur le fait que seule la pulpe ganglionnaire a été utilisée, la rate et le sang étant exclus. La dose employée a été de 2 cm³ par animal quel que fût son âge et quel que fût le titre de la dilution du virus.

Essais sur les bufflons.

Les 60 animaux utilisés à Nhatrang provenaient tous de la province du Phû-Yen (Centre Vietnam), région bien isolée qui fût toujours pour l'Institut Pasteur de Nhatrang une réserve importante d'animaux neufs. D'après l'âge des bufflons, on peut faire 3 catégories.

1) Animaux âgés de moins de 10 mois . . . 10
2) Animaux âgés de 10-12 mois 10
3) Animaux âgés de 12 à 30 mois environ . . 40

Leur état d'embonpoint était en général plutôt médiocre ; les essais, par conséquent n'en ont été que plus sévères pour eux. Toutefois il est à signaler que ces animaux ont toujours été bien abrités, bien abreuvés, et que la période d'expérimentation s'est échelonnée dans l'ensemble (sauf pour le dernier essai, celui de la dilution au 1/500e) de septembre 1953 à mars 1954 c'est-à-dire à une saison favorable pour le buffle qui supporte mieux le froid que la forte chaleur.

Protocole général.

Les animaux ne furent inoculés qu'après un minimum de contrôle thermique de 4 jours. Puis après l'inoculation, les buffles furent mis en observation pendant 15 jours ; leur température fut relevée matin et soir. Le 16e jour, les animaux furent éprouvés avec 3 cm³ d'une dilution au 1/10e d'un broyat de rate virulente provenant d'un bufflon ayant servi au passage de notre virus classique.

Ils furent suivis encore pendant 15 jours pleins après cette inoculation d'épreuve. La durée de l'expérience fut donc de 35 jours environ pour chacun.

Réaction au vaccin.

Réaction locale toujours nulle.

Réaction thermique. — Etant donné l'importance qu'on attribue à cette réaction, il est indispensable de préciser la température initiale de nos animaux avant l'inoculation. C'est une notion bien connue que la température normale du buffle, animal amphibie, pourvu d'importants réservoirs digestifs, est très variable. La température rectale moyenne de nos animaux d'expérience, au cours des 4 jours ayant précédé l'inoculation, a été de 37°8 le matin et de 38°4 le soir. A Pnomh-Penh, au contraire la température moyenne prenait les valeurs suivantes : 38°2 le matin, 38°9 le soir, soit en moyenne un demi-degré en plus.

Les réactions thermiques consécutives à la vaccination furent variables. Notons dès maintenant un fait intéressant : la réaction thermique post-vaccinale fut plus tardive (de 48 heures environ) que celle qui est consécutive à l'inoculation expérimentale du virus pestique.

Nous classons ci-dessus ces réactions en tenant compte également d'autres réactions constatées (fig. 2, 3, 4).

a) *Les symptômes digestifs.* — Ils varièrent de l'inappétence très fugace à l'anorexie totale pendant plusieurs jours. Dans ce dernier cas, elle s'accompagnait de rares ulcères buccaux. En outre dans quelques réactions moyennes, dans toutes les réactions fortes et les réactions graves, les animaux présentaient de la diarrhée fluide abondante parfois sanguinolente (dans 6 cas au total).

b) *Les signes oculaires.* — Ils furent d'intensité variable : depuis le simple larmoiement jusqu'au jetage muco-purulent souillant les paupières et l'angle oculo-nasal.

Quant aux *parasites de « sortie »*, ils font l'objet, plus loin, d'une mention spéciale.

Les types de réactions peuvent se schématiser ainsi :

1er type : « négatif » ; absence de réaction.

2e type : réaction faible ; pas d'autres symptômes qu'une hyperthermie légère de 0°5-0°6 matin et soir (pendant quelques jours : 38°3 le matin, 39°-39°2 le soir).

3e type : réaction moyenne : hyperthermie atteignant 40° pendant plusieurs jours avec parfois du larmoiement abondant (fig. 3).

4e type : réaction forte : la température atteint 41° pendant 2 jours au moins (fig. 2). Une diarrhée plus ou moins abondante presque toujours sanguinolente mais relativement fugace (ne dépassant pas deux jours).

5e type : réaction grave : l'hyperthermie peut ne pas dépasser 41°, mais elle s'accompagne d'anorexie et d'une diarrhée sanguinolente profuse. Un larmoiement muco-purulent apparaît également. Ces réactions graves ont été suivies de l'abattage de l'animal, convaincus que nous étions du caractère mortel de la réaction.

Le tableau V récapitule les résultats obtenus après vaccination et à la suite de l'épreuve d'immunité. Il conviendrait de faire tout d'abord ressortir les pertes par vaccination et par inoculation d'épreuve, suivant les catégories d'animaux.

Catégories par âge	Nombre	Pertes par vaccination (animaux sacrifiés)	Mort après épreuve d'immunité
Animaux de moins de 10 mois.	10	1	3
Animaux de 10-12 mois . .	10	0	1
Animaux de plus d'un an . .	40	1	1
Total.	60	2	5

TABLEAU V

Expérimentation du virus L.

Vaccination							Epreuve d'immunité après vaccination	
Titre du virus dilué	Nombre d'animaux inoculés	Sans réaction	Réaction faible	Réaction moyenne	Réaction forte	Réaction grave (animal sacrifié)	Réaction immédiate grave (animal sacrifié)	Mort après plus de 30 jours de vaccination
1/50	21	8 (1)	5	5	2	1 (6 mois) (2)	2 { 6 mois / 20 mois	1 (4 mois)
1/200	24	2	10	10	1	1 (22 mois)	0	2 { 10 mois / 8 mois
1/400	9	0	3	5	1	0	0	0
1/500	6	2	2	2	0	0	0	0
Totaux.	60	12	20	22	4	2	2	3

(1) Sur ces 8 animaux { 2 ont présenté une réaction grave entraînant l'abattage (non vaccinés). / 1 est mort après 30 jours de vaccination.

(2) Lorsqu'il est mentionné, il s'agit de l'âge au moment de la vaccination.

Commentons ces pertes :

1° *Pertes par vaccination.*

a) L'animal âgé de moins de 10 mois est une femelle de 6 mois (bufflon n° 4) qui a présenté le 4e jour une poussée thermique dont l'acmé s'établit le 5e jour (40°6) ; le 6e jour une diarrhée profuse et sanguinolente apparaît. L'animal est prostré, anorexique, les yeux chassieux. On préleva sur lui du sang dont 1 cm³ défibriné fut inoculé à un lapin neuf, et le buffle fut abattu. A l'autopsie on releva l'absence de lésions buccales, par contre l'existence de lésions marquées sur la caillette, le cæcum, et surtout le rectum. De son côté, le lapin inoculé fit une réaction thermique identique à celle qu'il présente lorsqu'on lui inocule le virus L. Sacrifié au 3e jour révolu, il montra des lésions caractéristiques du système ganglionnaire (plaques de Peyer, sac rond, ganglion mésentérique, etc...).

Ce buffle a donc fait incontestablement une peste à virus L. Remarquons en passant que le titre de la dilution vaccinante du virus L était de 1/50e.

b) L'animal âgé de plus d'un an est le bufflon n° 26 âgé de 22 mois environ qui présenta *24 heures* après l'inoculation une hyperthermie qui devient maxima le 4e jour (41°). Un lapin inoculé avec 1 cm³ d'une émulsion de rate de ce bufflon sacrifié, ne fit aucune réaction thermique, pas plus qu'il ne réagit à une inoculation d'épreuve pratiquée 15 jours plus tard avec du virus L (1 cm³ d'une dilution au 1/10e en injection intra-veineuse).

Le bufflon n° 26 sacrifié avait présenté à l'autopsie de nombreux ulcères palatins et gingivaux, des hémorragies sous-endocardiques très étendues ainsi que des lésions typiques de la caillette, du cœur et de la valvule iléo-cæcale. On peut donc en déduire que ce bufflon a fait une peste classique à virus bovin ; il était, selon toute apparence, en incubation de peste bovine naturelle au moment de la vaccination, comme le montre aussi la précocité de la réaction thermique à l'inoculation.

Il est possible que la contamination se soit faite au cours du transport par route, du lieu d'achat à l'étable d'expérimentation.

2° *Pertes après l'épreuve d'immunité.*

Remarquons tout d'abord que sur les 5 pertes, 3 s'observent à la suite de l'emploi de la solution au 1/50e.

a) *Pertes par réaction grave immédiate.* — Ces deux pertes qui ont suivi immédiatement l'inoculation d'épreuve indiquent ainsi que les animaux n'avaient pratiquement pas été protégés par

l'inoculation de virus L, 15 jours auparavant. A quoi attribuer cette absence d'immunité ? Peut-être à une mauvaise homogénéisation du broyat, d'autant plus que ces réactions graves survinrent au début de notre expérimentation alors que nous mettions en application la technique de Nakamura. On peut aussi, c'est plus probable, l'attribuer au fait que la réfrigération de nos récipients n'avait pas été aussi surveillée qu'elle le fut par la suite.

b) *Pertes après plus de 30 jours de vaccination.* — Il s'agit de bufflons âgés respectivement de 4, 8 et 10 mois (nos 5, 33, 35). L'examen des courbes de température révèle des clochers thermiques au cours de la période vaccinale et post-vaccinale (fig. 4).

Après l'inoculation d'épreuve, ces animaux sont restés dans un état de santé précaire : adynamie marquée, appétit capricieux puis asthénie profonde et mort dans le marasme : l'examen du sang à la période agonique et la splénomégalie constatée à l'autopsie ont permis d'étiqueter ces séquelles d'inoculation « trypanosomiase ».

Animaux non réagissants. — Le fait est paradoxal : sur un total de 12 animaux de cette catégorie, 8 sont fournis par la dilution au 1/50e. Deux, il est vrai, n'avaient pas été protégés par le vaccin, ainsi que nous l'avons signalé plus haut. Pour les dix restants, il s'agit soit de bufflons relativement âgés (18 mois) qui présentaient à l'inoculation d'épreuve une solide résistance sans même manifester de réaction thermique, soit d'animaux porteurs de trypanosomes et dont l'état de santé fut cependant ébranlé à la suite de ces inoculations. Certains de ceux-ci, nous l'avons vu, succombèrent à longue échéance.

Expérimentation de l'Institut Pasteur de Pnomh-Penh.

Elle porta sur 15 bufflons et ne constitue qu'une simple expérimentation de sondage. Seule la dilution au 1/50e fut employée. Les résultats furent les suivants :

Sur les 15 animaux inoculés avec le virus L (dilution au 1/50e) :
10 ont présenté des réactions moyennes ou fortes.
2 sont morts avec des lésions de peste caractéristiques.
3 n'ont pas réagi.

Dilution optima du virus.

D'après le tableau V il ressort en outre que les meilleurs résultats ont été obtenus avec une dilution au 1/400e : aucun animal non réagissant, peu de réactions fortes, un très bon pourcentage

de réactions moyennes, aucune réaction grave, aucune perte et cependant une immunité solide. Cette posologie serait toutefois à expérimenter sur un plus grand nombre d'animaux.

De cette première expérimentation on peut tirer quelques conclusions importantes :

1° Le virus L est capable de provoquer chez le jeune bufflon une peste mortelle.

2° Le virus s'avère dangereux pour les animaux en incubation de peste naturelle ; il semble dans ce cas accélérer l'apparition de celle-ci et l'aggraver.

3° Le buffle d'Indochine apparaît donc comme un animal assez sensible au virus L. La dilution du virus au 1/400e semble constituer le titre optimum pour la vaccination. L'immunité qui s'ensuit est solide.

4° Dans la prophylaxie médicale de la peste bovine chez le buffle, il y aurait lieu d'accompagner la vaccination antipestique au virus L, d'une chimiothérapie systématique anti-trypanosomique. En ce qui concerne le surra, les constatations que nous avons pu faire au cours de notre expérimentation viennent corroborer les nombreuses observations déjà faites par différents auteurs en Indochine (Montel, Bergeon, Cebe, Vittoz et Truong-Tan-Ngoc) qui ont souligné que la trypanosomiase est, *chez le buffle*, une affection à laquelle il fallait attacher une importance plus grande que celle qu'on lui accordait habituellement ; le buffle indochinois n'est pas indifférent au trypanosome et ne le véhicule pas sans dommage pour son organisme. La trypanosomiase est, pour lui une « crypto-infection » selon l'expression de Lestoquard.

Jauffret (1939) avait déjà rapporté des cas de surra sur des bovins (pourtant très résistants au *Trypanosoma evansi*) à la suite de vaccination antipestique par les pulpes d'organes formolées.

Nguyen-Ngoe-Minh, par ailleurs, a bien décrit une forme *apyrétique* extrêmement grave de la peste bovine chez le buffle ; il attribue cette gravité aux piroplasmes et aux trypanosomes dont seraient déjà porteurs les animaux atteints de peste. Cette importance du surra n'a rien de surprenant : on sait que le trypanosome a pour refuge de prédilection le système réticulo-endothélial (la rate et les ganglions notamment) où il peut provoquer d'importantes lésions. Si dans un tel organisme, dont les moyens de défense sont déjà amoindris, le virus pestique — même atténué — vient à pénétrer, celui-ci transforme alors facilement cette réticulo-endothéliose parasitaire latente et silencieuse en une réticulo-endothéliose aiguë qui caractérise la peste bovine.

Cette notion, répétons-le n'est pas nouvelle ; plus généralement,

nous pensons qu'il faut mettre l'accent sur l'importance, chez le buffle, du parasitisme sanguin et gastro-intestinal aux virus et aux maladies microbiennes. Bergeon (1952) signalait en particulier chez le buffle d'Indochine, la schistosomose dont l'action pathogène est méconnue. D'autre part, 1 sur 3 de nos bufflons de passage du virus pestique, se révèlent porteurs de microfilaires sanguicoles ou d'onchocerques aortiques. Enfin une première enquête des docteurs Giroud et Jacotot de l'Institut Pasteur de Paris a révélé que nos bufflons peuvent être un réservoir de Q fever, autre réticulo-endothéliose (7 sérums positifs sur 17).

Ces premiers essais de vaccination du bufflon d'Indochine avec le virus lapinisé présentent un grand intérêt pratique. Une expérimentation sur des effectifs plus importants s'impose. Certains points restent à élucider, notamment celui de savoir si les matières fécales d'un animal qui présente de la diarrhée après vaccination, sont virulentes et dangereuses pour un troupeau.

ESSAIS DE CRÉATION D'UNE SOUCHE « HYBRIDE » PAR MÉLANGE DE TRYPANOSOMES POLYMORPHES D'ESPÈCES DIFFÉRENTES

Par Mlle H. FROMENTIN (*)

Lors de la cinquième réunion du Comité Scientifique International de recherches sur la trypanosomiase (Prétoria, septembre 1954), M. Vaucel et H. Jonchère ont présenté les résultats « d'observations faites au cours d'essais d'hybridation « d'espèces » différentes de trypanosomes polymorphes ».

Ces essais étaient inspirés par les recherches de A. T. Culwick, A. Fairbairn et R. E. Culwick (1951).

Ces derniers en mélangeant des souches d'espèces différentes de trypanosomes polymorphes pensent avoir abouti à la formation « d'hybrides » présentant de nouvelles propriétés définitives morphologiques et biologiques. La formation de tels hybrides (susceptibles de se multiplier et d'être transmis par glossines), en mélangeant *T. gambiense* avec *T. brucei* ou *T. rhodesiense* laisse à penser, pour les auteurs anglais, que ces trois trypanosomes polymorphes ne constituent pas des espèces distinctes mais des variétés d'une même espèce dont il existe peut-être un nombre encore indéfini.

La nouvelle classification pourrait être : *T. brucei* Plimmer et Bradford 1899, *T. brucei* var. *gambiense* Dutton 1902, *T. brucei* var. *rhodesiense* 1910.

(*) Séance du 8 juin 1955.

Entre les mains de Culwick, Fairbairn et Culwick, l'hybridation de *T. brucei* et *T. rhodesiense* produit une souche non infectieuse pour l'homme, alors que la perte du pouvoir infectieux est plus difficile à réaliser par mélange de *T. brucei* et *T. gambiense* et que l'hybride *T. gambiense-T. rhodesiense* reste pathogène pour l'homme.

D'après ces observations, un animal porteur de *T. brucei*, pourrait être considéré comme un hôte capable, à l'occasion de surinfections, soit par *T. rhodesiense* soit par *T. gambiense*, de faire perdre à ces trypanosomes, rapidement pour le premier et plus lentement pour le second, leur pathogénicité pour l'homme.

D'où la recommandation par Fairbairn de la conservation du gibier pour la prophylaxie de la trypanosomiase humaine.

Les premiers essais de Vaucel et Jonchère ne confirment qu'en partie les conclusions de Culwick et de ses collaborateurs : la souche de mélange *T. gambiense-T. brucei* est devenu progressivement plus courte que les deux souches d'origine et ce caractère s'est maintenu au cours de passages successifs ; mais biologiquement la souche de mélange se comporte sur l'animal d'expérience, ainsi que vis-à-vis du sérum humain et au point de vue culture comme la souche *T. brucei* d'origine. Aussi Vaucel et Jonchère concluent-ils que les choses se passent comme si, la modification morphologique mise à part, *T. brucei* submergeait *T. gambiense*.

Le travail actuel a pour but de préciser et compléter ces conclusions.

Matériel et méthodes

Les trypanosomes utilisés sont les mêmes qui ont servi aux expériences de Vaucel et Jonchère : *T. gambiense* souche Yaoundé, et *T. brucei* de l'Institut Pasteur de Paris (ces deux souches sont entretenues sur animaux de laboratoire depuis 1934).

Le rat blanc sert d'animal d'expérience au lieu de la souris blanche.

Les mensurations des flagellés sont effectuées à partir de frottis de sang colorés au May-grunwald-giemsa après dessin à la chambre claire à un grossissement de 1.500. Cent trypanosomes, de préférence de charge positive (longueur moyenne plus grande), et non en voie de division sont mesurés pour chaque animal d'expérience et à chaque passage (*).

(*) Tous les trypanosomes sont dessinés sans distinction selon la méthode de Hoare et Broom (1938).
La discrimination entre formes longues, intermédiaires et courtes sera effectuée lors d'une expérience ultérieure.

La moyenne des cent mensurations ainsi que le plus grand écart entre les formes extrêmes sont indiqués dans les tableaux ci-dessous.

L'action du sérum humain (pouvoir trypanocide, pouvoir curatif, pouvoir protecteur) est éprouvée par les méthodes classiques décrites par Mesnil (1912).

L'inoculation à l'homme de la souche mélange a été pratiquée à l'hôpital Michel-Lévy à Marseille dans le service de psychiatrie des professeurs Gallais et Cros (*).

Les essais d'infection de glossines ont été possibles grâce aux mouches d'élevage de l'Institut Pasteur à partir de pupes en provenance du Cameroun (Service d'Hygiène mobile M. Adams).

A. — *Etude de la morphologie.*

Expérience I. — Un rat est infecté avec un mélange *T. gambiense* + *T. brucei* (10.000 trypanosomes de chaque espèce par millimètre cube).

Les deux souches, conservées au laboratoire depuis de longues années, ont été entretenues sur cobaye, sans interruption, pendant les 6 derniers mois.

a) Dix-sept passages de rat à rat sont pratiqués tous les 3 jours.

L'incubation pour la souche de mélange comme pour *T. brucei* est de 24 heures et la mort survient entre le 3e et le 5e jour.

T. gambiense évolue plus lentement : incubation de 3 à 6 jours et mort du 9e au 15e jour.

Au cours de ces 17 passages (tableau I) on observe une diminution régulière des valeurs de la longueur moyenne des flagellés, avec réduction du plus grand écart entre les extrêmes.

b) Du 18e au 24e passage la souche de mélange est transmise de cobaye à cobaye et on observe alors des variations de la longueur moyenne avec augmentation générale de celle-ci.

Expériences II et III. — Au cours de ces expériences les longueurs moyennes et les écarts entre extrêmes sont mesurés pour les trypanosomes *T. brucei*, *T. gambiense* et de la souche de mélange, toutes ces souches étant entretenues sur le rat (tableaux II et III). En ce qui concerne *T. brucei* et la souche de mélange les passages sont effectués le même jour.

(*) Nous tenons à exprimer ici nos plus vifs remerciements aux professeurs Gallais et Cros qui ont bien voulu procéder à l'expérimentation et nous communiquer le résultat de leurs observations.

Tableau I

Longueur moyenne des trypanosomes de la souche mélange I chez le rat et chez le cobaye et plus grand écart entre les extrêmes.

N° des passages	Moyenne des longueurs (sur 100 mesures)	Plus grand écart entre les extrêmes
1er passage sur rat	30,1 µ	17 µ
2e » »	28,4	16
5e » »	25,0	14
7e » »	28,6	16
8e » »	23,0	13
9e » »	23,8	13
11e » »	22,5	11
12e » »	22,4	12
14e » »	20,6	11
15e » »	20,4	11
18e passage sur cobaye	22,2 µ	14 µ
19e » »	21,3	12
20e » »	20,7	10
21e » »	24	10
» sur rat	22	10
24e passage sur cobaye	27,4 µ	15 µ
Longueur moyenne de *T. brucei* sur cobaye	27,3 µ	20 µ
Longueur moyenne de *T. gambiense* Yaoundé sur cobaye	32,7	20

Tableau II

Longueurs moyennes de T. brucei, T. gambiense *Yaoundé et de la souche mélange II chez le rat et plus grand écart entre les extrêmes.*

N° des passages	*T. brucei* longueur moyenne (sur 100 mes.)	Plus grand écart	*T. gambiense* Yaoundé longueur moyenne (sur 100 mes.)	Plus grand écart	Mélange II Longueur moyenne (sur 100 mes.)	Plus grand écart
1re inoculation.	21,7 µ	9 µ			21,3 µ	13 µ
1er passage	21,1	11			21,9	11
3e »	20,9	11			20,7	11
5e »	21,6	11	23,7 µ	14 µ	20,9	11

TABLEAU III

Longueurs moyennes de T. brucei, T. gambiense *Yaoundé et de la souche mélange III chez le rat et plus grand écart entre les extrêmes.*

	T. brucei longueur moyenne (sur 100 mes.)	Plus grand écart	*T. gambiensé* Yaoundé longueur moyenne (sur 100 mes.)	Plus grand écart	Mélange III longueur moyenne (sur 100 mes.)	Plus grand écart
1re inoculation.	20,9 µ	12 µ	23,7 µ	12 µ	20,8 µ	12 µ
1er passage. .	20,4	11	23,4	14	20,5	12
2e » . .	20,4	11			20,5	11
3e » . .	20,6	10	22,9	11	20,7	12
5e » . .	19,2	10	24	12	19,8	11
37e passage . .	21,8 µ	9 µ	24,9 µ	13 µ	21,7 µ	8 µ

L'évolution différente ne permet pas les passages contemporains pour *T. gambiense*.

Dans ces conditions des formes plus courtes sont observées d'emblée et le calcul statistique appliqué aux longueurs moyennes des trypanosomes *brucei* et mélange III donne une valeur de $P > 0{,}3$ non significative. Il est donc permis de penser que ces deux souches appartiennent à une même espèce de trypanosomes.

Expérience IV. — Cette expérience est calquée sur celle réalisée par CULWICK et ses collaborateurs, *in vitro*, avec *T. brucei* et *T. rhodesiense*.

Trois tubes contenant, l'un du sang citraté de rat infecté par *T. brucei*, le second du sang citraté de rat *T. gambiense* et le troisième un mélange à parties égales de ces deux sangs sont laissés à la température du laboratoire pendant trois heures.

Les mensurations pratiquées après ce délai donnent les résultats suivants :

	Longueur moyenne	Différence entre les extrêmes
T. brucei.	20 µ 2	5 µ
T. gambiense . . .	23 µ 9	11 µ
Mélange *in vitro* . .	22 µ 3	11 µ

Dans les mêmes conditions CULWICK avait observé la formation d'un « hybride » de taille plus courte que celle des deux parents.

En ce qui nous concerne nous avons l'impression, après ce court délai de 3 heures, d'avoir obtenu un chiffre qui représente la moyenne entre *T. brucei* et *T. gambiense* présents dans le mélange.

B. — *Action du sérum humain et des sérums anti-.*

1) *Le pouvoir trypanocide* du sérum humain est éprouvé sur *T. gambiense*, *T. brucei* et les souches de mélange I et II.

Après 1 heure 1/2 de séjour à l'étuve à 37° *T. brucei* et les trypanosomes des souches de mélange sont moins vifs et commencent à être déformés. Après 3 heures la lyse est complète pour tous ces trypanosomes alors que *T. gambiense* reste très vif.

En eau physiologique les témoins ne restent mobiles que pendant 3 heures mais ne subissent ni déformation ni lyse à ce moment.

2) *Le pouvoir curatif* du sérum humain est évident pour *T. brucei* et les souches de mélange : stérilisation des rats infectés 16 heures après une injection intrapéritonéale de 1 cm³ de sérum humain frais. Les témoins meurent en 4-5 jours alors que les animaux traités, qui rechutent vers le 6e jour, ne succombent qu'entre le 10e et le 20e jour, ayant eu une survie de 6 à 16 jours.

Chez les rats infectés par *T. gambiense* l'action du sérum humain se manifeste seulement par une diminution de la mobilité des flagellés et la mort n'est retardée que de 48 heures.

3) Le pouvoir protecteur du sérum est ainsi éprouvé :

a) Des trypanosomes *brucei* et des trypanosomes de la souche de mélange, mis en contact pendant trois minutes avec le sérum humain, sont inoculés à des animaux qui meurent 4 à 6 jours après les témoins.

Sur deux rats inoculés avec *T. gambiense* laissé au contact du sérum humain pendant 3 minutes, l'un meurt le même jour que les témoins mais l'autre a une survie de 4 jours.

b) Le sérum de rats infectés par la souche mélange exerce un effet protecteur sur *T. brucei* : six rats infectés par la souche de mélange sont traités à la lomidine lors de l'apparition des trypanosomes puis à une autre reprise, après rechute sanguine. Trois de ces rats sont sacrifiés 2 mois après l'inoculation et leur sérum exerce un effet protecteur net sur l'infection à *T. brucei*, les rats inoculés bénéficiant d'une survie de 3 à 10 jours sur les témoins. L'effet est nul par contre sur l'infection à *T. gambiense*.

Dans le même ordre d'idées, le sérum de cobayes inoculés avec *T. brucei* et avec la souche de mélange exerce une action trypanolytique nette sur les trypanosomes de ces deux souches mais est sans action sur *T. gambiense*.

C. — *Essais de transmission par la glossine.*

Ces essais, limités, n'ont porté que sur six glossines nourries pendant 8 jours sur des cobayes riches en parasites de la souche de mélange puis ensuite sur des cobayes neufs pendant plus de 2 mois. Ils ont été négatifs.

D. — *Essais de culture.*

Des essais répétés de culture des trypanosomes de la souche de mélange ont échoué (milieu de Tobie).

E. — *Inoculation à l'homme.*

Un schizophrénique a reçu le 25 janvier 1955 à Marseille (Hôpital Michel-Lévy, service des professeurs Gallais et Cros) cinq « points » intradermiques de chacun o cm³ 1 de trypanosomes de la souche mélange. Le malade n'a présenté qu'une réaction locale minime et transitoire ; il n'a jamais présenté de trypanosomes dans le sang ; la vitesse de sédimentation des globules rouges n'a pas été augmentée.

Un témoin inoculé avec une souche *T. gambiense* a fait une réaction intense avec trypanome d'inoculation riche en flagellés ; le sang de ce malade s'est montré positif au 3e jour pour *T. gambiense* et la vitesse de sédimentation a fortement augmenté.

Conclusions

1) Dans une première série d'expériences, après inoculation contemporaine au rat de 2 souches de trypanosomes polymorphes *T. gambiense* et *T. brucei* entretenues jusqu'alors sur cobayes, nous constatons au cours des passages successifs un raccourcissement de la longueur moyenne des trypanosomes du sang du rat ; vers le 12e passage, la longueur moyenne est égale à celle de *T. brucei* entretenue sur rat.

Dans les deux séries d'expériences suivantes, la longueur moyenne des trypanosomes de la souche de mélange sur rat comparée à celle des flagellés *T. brucei* entretenus également sur rat ne montre que des différences non significatives.

Il semble que les modifications morphologiques constatées au cours de la première série d'expériences représentent davantage une adaptation des flagellés à un hôte nouveau que la formation

d'une souche « hybride » comme l'a observée Culwick. Hoare (1952) estimait déjà qu'il n'est pas possible d'inférer de ces variations morphologiques la création d'espèce nouvelle.

2) L'échec des tentatives de transmission par glossine et de culture de la souche de mélange ne permet pas non plus de conclure à la création d'une souche « hybride » nouvelle.

3) Le comportement sur l'animal d'expérience, l'action du sérum humain et celle des sérums antibrucei et anti-souche mélange sont en faveur de l'identité de ces deux souches.

4) La non-transmission à l'homme de la souche mélange vient en confirmation de cette hypothèse.

5) Comme M. Vaucel et H. Jonchère l'ont déjà observé il semble que *T. brucei* ait « submergé » *T. gambiense*. Des faits semblables ont été signalés par Tseng (1935).

6) Ces conclusions n'infirment pas l'intérêt prophylactique signalé par Fairbairn de la conservation du gibier infecté par *T. brucei*. Toutefois la « submersion » par cette dernière espèce de *T. rhodesiense* ou *T. gambiense* inoculés postérieurement, paraît devoir être liée à un pouvoir de reproduction plus accélérée de *T. brucei* sur l'hôte animal.

Laboratoire des Instituts Pasteur d'Outre-Mer.

Bibliographie

Culwick (A. T.), Fairbairn (A.) and Culwick (R. E.). — The genetic relationship of the polymorphic trypanosomes and its practical implications. *Ann. Trop. Med. and Par.*, 1951, **45**, 11-29.

Gallais (P.), Cros (R.), Pruvost (A.), Planques (L.), Cardaire (G.), Miletto (G.), Lévy-Cavallieri (G.), Bert (J.) et Fons (R.). — Etude clinique, biologique, électro-encéphalographique, parasitologique de la trypanosomiase d'inoculation. *Méd. Trop.*, 1953, **13**, n° spécial, 807-843.

Hoare (C. A.). — *Trop. dis. Bull.*, 1952, **1**, 23-25.

Hoare (C. A.) and Broom (J. C.). — Morphological and taxonomic studies on mammalian trypanosomes. IV. Biometrical study of the relationship between *T. uniforme* and *T. vivax*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1938, **31**, n° 5, 517-534.

Laveran (A.) et Mesnil (F.). — Trypanosomes et trypanosomiases, 1912, Masson éd., Paris.

Tseng (H.). — Ueber die gegenseitige Beeinflussung verschiedener Trypanosomen bei Mischinfektion. *Zent. f. Bakt.* I abt. orig., 1935, **134**, n^{os} 3-4, 153-159.

Vaucel (M.) et Jonchère (H.). — Observations faites au cours d'essais d'hybridation « d'espèces » différentes de trypanosomes polymorphes. Comité Scientifique International de Recherches sur trypanosomiases. *Bureau Permanent Int. Tsé-Tsé et trypano.*, 1954, publication n° 206, 126-129.

TRAITEMENT DES TRÉPONÉMATOSES EN MILIEU TROPICAL AFRICAIN PAR LES SELS DE DIAMINE-PÉNICILLINE

Par A. MASSEGUIN, V. BRUMPT et P. DULAC (*)

Le produit utilisé en 1954 au Service des Tréponématoses du S. G. H. M. P. à Bobo-Dioulasso a été le Dibenzyl-éthylène-diamine-dipénicilline G (**).

Notre expérimentation avait pour but d'étudier l'action d'une injection unique de cet antibiotique à long effet retard sur des tréponématoses récentes, syphilis et pian, toutes confirmées par la recherche positive de tréponèmes au microscope à fond noir. Commencée en mai 1954, elle a porté sur 100 cas de syphilis et 25 cas de pian ; les derniers contrôles sérologiques dont il est fait état ici datent de mars 1955.

Les protocoles de traitement ont été les suivants :

— injection intrafessière unique de 2.400.000 unités pour les syphilitiques ;

— injection intrafessière unique de 1.200.000 unités pour les pianiques.

Après l'injection, qui avait lieu le matin, les malades étaient revus dans l'après-midi pour contrôle bactériologique, les jours suivants pour contrôle clinique ; les contrôles sérologiques avaient lieu en principe un mois après l'injection, ensuite tous les deux ou trois mois.

Pour chaque série de malades nous examinerons d'abord l'action tréponémicide du produit, ensuite les résultats cliniques et sérologiques, enfin les incidents et réactions que nous avons pu observer.

I. — Syphilis.

Les 100 malades traités, tous adultes ou grands adolescents, comprenaient 64 hommes et 36 femmes, atteints de syphilis primaire ou primo-secondaire avec présence de tréponèmes au niveau des lésions génitales ou cutanées. Il s'agit de syphilis vénérienne ; les malades, parmi lesquels un seul Européen, appartenaient tous au milieu urbain.

(*) Séance du 8 juin 1955.

(**) Spécialisé sous le nom de Bicillin (U. S. A.) ou d'Extencilline (France).

Première Partie : *Action tréponémicide.*

Sur 100 malades, 9 n'ont pu être contrôlés utilement, soit qu'ils aient négligé de se présenter, soit que leur contrôle ait été trop tardif (15 à 24 heures après l'injection), auquel cas ils ont toujours été trouvés négatifs. Tous les examens ont été pratiqués à l'état frais, au microscope à fond noir.

Chez 91 malades la disparition des tréponèmes au niveau des lésions cutanées ou muqueuses a été constatée dans les délais suivants :

— à la 6e heure : 11 cas, soit 12,1 o/o
— de la 6e à la 7e heure : 23 cas, soit 25,2 o/o
— de la 7e à la 8e heure : 36 cas, soit 39,5 o/o
— de la 8e à la 9e heure : 12 cas, soit 13,1 o/o
— de la 9e à la 10e heure : 9 cas, soit 9,9 o/o

Il est vraisemblable que chez certains malades qui n'ont pu être contrôlés qu'une seule fois, et tardivement (8e à 10e heure), la négativation observée était en fait plus précoce.

En résumé :

12 o/o des malades sont négativés à la 6e heure
37,3 o/o à la 7e heure
76,8 o/o à la 8e heure
90 o/o à la 9e heure
100 o/o à la 10e heure

L'action tréponémicide du produit est donc très satisfaisante, et d'un intérêt évident au point de vue prophylactique.

Deuxième Partie : *Action sur les symptômes cliniques.*

Toutes les lésions sont influencées favorablement, et dans un délai remarquablement court. Bien entendu la rapidité de la cicatrisation et de la restauration tissulaire est en raison inverse de l'intensité du processus destructif.

Les lésions congestives maculeuses ou papuleuses commencent à s'effacer dès le lendemain de l'injection et ont généralement disparu entre le 3e et le 5e jour.

Certaines lésions papuleuses ou papulo-érosives sont le siège d'un processus de desquamation particulièrement intense et rapide.

Les lésions comportant une perte de substance, chancres, érosions, lésions papulo-ulcéreuses et papulo-nécrotiques, sont très rapidement améliorées : diminution des phénomènes inflammatoires, disparition progressive du pus et de la sérosité, aspect net et propre, début d'épidermisation. La cicatrisation peut être obtenue en 4 à 6 jours

pour les lésions érosives, en 8 à 12 jours pour les chancres indurés. Pour les lésions phagédénisées, avec perte de substance souvent importante, la cicatrisation demande 20 à 35 jours, elle est favorisée par les soins locaux, désinfection, poudrage, pansement ; la cicatrice obtenue est fréquemment achromique et rétractile.

Les signes généraux de la syphilis secondaire, fièvre, asthénie, courbature, douleurs ostéo-articulaires, disparaissent en 24 heures. Un de nos malades qui présentait une toux rebelle en rapport avec un énanthème des voies respiratoires supérieures, a constaté la disparition de ce symptôme gênant dans la nuit suivant l'injection.

Troisième Partie : *Action sur la sérologie.*

Il est regrettable qu'un nombre important de nos malades, 41 sur 100, n'ait pu être contrôlé au point de vue sérologique. Leur insouciance et leur indiscipline habituelles sont dans une certaine mesure encouragées par la rapidité même du traitement et son efficacité remarquable, qui incitent les malades à se considérer comme guéris et à juger inutiles les contrôles qui leur sont demandés. Il est permis d'envisager ce comportement comme un indice de succès du traitement, car les malades savent, en cas d'évolution défavorable ou de réinfestation, retrouver le chemin de nos consultations. Ainsi nous avons pu observer deux cas de réinfestation, avec présence de tréponèmes, chez deux femmes, disparues l'une depuis 9 mois après traitement par le Pénicillinate de Procaïne, l'autre depuis 4 mois après traitement par l'Extencilline. Toutes deux ont réagi aussi bien que des malades neufs au traitement par l'Extencilline.

Les 59 malades ayant fait l'objet de contrôles sérologiques comprenaient :

— 9 cas de syphilis primaire présérologique (dont un cas européen).

— 50 cas à sérologie positive.

A) *Cas présérologiques :* tous maintenus négatifs après un délai d'observation de 1 à 3 mois (6 cas) et de 4 à 8 mois (3 cas).

B) *Sérologies positives :*

Négativation sérologique obtenue en	2 à 3 mois	7 cas
	4 à 8 mois	15 cas
Amélioration, chute importante du taux des réagines (*) à 1/1, 1/2, 1/4 obtenue en	1 à 3 mois	16 cas
	4 à 6 mois	8 cas
Sans modification, délai d'observation trop court		3 cas
Réinfestation		1 cas
		50 cas

(*) Réaction de Kline sur sérums dilués.

Aucun échec sérologique n'est donc à enregistrer dans 59 cas contrôlés de syphilis primo-secondaire. Le chiffre de 22 guérisons sérologiques sur 50, soit 44 o/o, en 2 à 8 mois, est très encourageant.

A noter chez certains malades une élévation passagère du taux des réagines (de 1/32 à 1/64, de 1/8 à 1/16, etc.) constatée 15 à 30 jours après le traitement. Ces cas évoluent aussi favorablement que les autres.

Quatrième Partie : *Incidents et réactions.*

Les incidents et réactions observés à l'occasion du traitement ont été les suivants :

a) *Phénomènes douloureux* : douleur assez vive au moment de l'injection et la journée suivante, endolorissement parfois assez intense pour gêner notablement la marche et la station debout ont été signalés par 37 de nos malades. Ces phénomènes cessent en général le second jour sans séquelles, aussi n'avons-nous pas cru devoir modifier la technique d'injection : totalité de la dose, soit 8 cm³ de suspension aqueuse, injectée dans une seule fesse. Les autres malades, traités dans des conditions identiques, n'ont accusé qu'une gêne modérée ; il semble donc que le facteur personnel intervienne notablement dans ces manifestations douloureuses.

b) *Réactions générales* : réaction fébrile avec exacerbation des signes généraux, asthénie et courbature, accompagnée souvent de réaction congestive au niveau des lésions ; ces réactions ont été particulièrement nettes chez 13 malades, avec clocher thermique à 39 et 40°. Elles semblent plus marquées dans les formes florides, et en rapport avec une lyse massive des tréponèmes. Là encore interviennent des facteurs individuels de tolérance et de sensibilisation. Sur le plan humoral nous avons observé dans ces cas outre l'absence d'hématozoaires, une nette polynucléose neutrophile avec chute plus ou moins marquée de l'éosinophilie.

La mesure de l'éosinopénie provoquée par l'injection permet d'apprécier indirectement l'action tréponémicide du produit. Dans un délai de 3 à 8 heures après l'injection on assiste à une diminution plus ou moins marquée de la teneur en éosinophiles au millimètre cube :

Chute de 60 o/o et au delà : 12,9 o/o des malades examinés
» de 30 à 60 o/o : 32,2 o/o » » »
» de 20 à 30 o/o : 25,8 o/o » » »
» inférieure à 20 o/o : 29,1 o/o » » »

L'éosinopénie provoquée, comme les réactions générales, semble plus intense chez les malades présentant des manifestations éruptives marquées : éruptions papuleuses généralisées, formes florides. Comme l'ont montré Joulia et ses collaborateurs (1), elle « semble être sous la dépendance du « stress » anaphylactique qui se produit lors de l'union aux anticorps syphilitiques des antigènes libérés par suite de la lyse des tréponèmes ».

c) *Réactions locales* : observées dans les heures suivant l'injection au niveau des lésions de type papuleux ; les éléments sont saillants, congestifs, parfois prurigineux ; une éruption discrète ou passée jusqu'alors inaperçue prend des caractères nets.

Toutes ces réactions générales et locales ne durent que quelques heures, et dès le lendemain de l'injection tous les malades signalent une amélioration considérable, annonçant une guérison clinique rapide.

II. — Pian.

Les 25 pianiques, tous porteurs de tréponèmes, traités au cours de notre expérimentation, comprenaient 12 hommes, 2 femmes et 11 enfants. La plupart provenaient de localités de brousse souvent éloignées ; d'autres, contaminés en basse Côte d'Ivoire, profitaient de leur passage à Bobo-Dioulasso pour se faire soigner. Un contrôle sérologique suivi est pratiquement impossible à obtenir chez de tels malades.

A l'exception d'un enfant porteur d'une lésion primaire, à sérologie négative, tous les malades présentaient des éruptions secondaires caractéristiques, souvent florides, avec sérologie positive, sans lésions ostéo-articulaires.

La dose d'Extencilline injectée était de 100.000 unités par kilogramme de poids corporel, jusqu'à un maximum de 1.200.000 unités.

Nous suivrons le même plan d'étude que pour la syphilis.

Première Partie : *Action tréponémicide.*

La disparition des tréponèmes au niveau des lésions est observée dans des délais assez variables :

de la 6e à la 7e heure	4 cas
de la 7e à la 8e heure	5 cas
de la 8e à la 9e heure	2 cas
de la 9e à la 10e heure	3 cas
de la 12e à la 13e heure	1 cas
	15 cas

Pianomes volumineux de la face et du front.

Fig. 1. — Avant traitement.

Fig. 2. — Six jours après l'injection.

Mais dans 7 cas la présence de tréponèmes vivants a été constatée :

9 à 11 heures après l'injection . .	5 cas	tous négativés entre 21e et 24e heures
18 heures après l'injection . . .	1 cas	
24 heures après l'injection . . .	1 cas	négativé à la 30e heure

Enfin 3 malades revus seulement 16 à 24 heures après l'injection, étaient négatifs.

L'action tréponémicide est donc satisfaisante, mais inégalement rapide, et surtout moins constamment rapide que chez les syphilitiques. Nous retenons comme explications à ce fait :

— la nature même des lésions pianiques florides, où un séropus abondant permet aux tréponèmes de se trouver plus longtemps à l'abri du médicament. En général, et c'est un fait vérifiable également dans la syphilis, plus une lésion est riche en tréponèmes, plus elle met de temps à se négativer ;

— d'autre part la dose de produit injecté est plus faible que chez les syphilitiques de la série précédente.

Deuxième Partie : *Action sur les symptômes cliniques.*

Cette action est remarquablement rapide, spectaculaire :

— dès le lendemain de l'injection, diminution de volume des pianomes, disparition progressive de la sérosité, dessèchement des croûtes ;

— au 3e jour, lésions aplanies, sèches, épidermisées, élimination des croûtes ;

— au 8e jour, guérison clinique des éruptions pratiquement obtenue (Pl. VII, fig. 1 et 2).

Dans 2 cas de « pian-crabe » particulièrement douloureux, l'amélioration fonctionnelle s'est manifestée dès le lendemain, les malades pouvant se tenir debout et marcher.

Les lésions palmo-plantaires dyskératosiques sont influencées favorablement mais plus lentement. Nos malades ne présentaient pas de lésions ostéo-articulaires.

Troisième Partie : *Action sur la sérologie.*

Sur 25 malades, 10 seulement ont pu être contrôlés au point de vue sérologique, et assez irrégulièrement :

A) *Cas préséroloqique* : 1 cas, maintenu négatif après un mois.

B) *Sérologies positives* : 9 cas :

Négativation sérologique obtenue en 3 mois	1 cas
Amélioration marquée au 3e mois	1 cas
Amélioration lente mais régulière en 2 à 6 mois	3 cas
Sans modifications, délai d'observation trop court	4 cas
	9 cas

En raison du petit nombre de cas contrôlés, il est prématuré de porter une conclusion valable. Notons cependant que nous n'avons pas eu à enregistrer d'échec au point de vue sérologique. Comme dans le traitement de la syphilis, il se produit chez certains malades une élévation passagère du taux des réagines, observée du 15e au 30e jour.

Quatrième Partie : *Incidents et réactions.*

Les *phénomènes douloureux* sont beaucoup moins accusés chez les adultes que dans le traitement de la syphilis, en raison de la moindre quantité de produit injecté, probablement aussi en raison de la plus grande rusticité des pianiques, presque tous originaires de brousse. Chez les enfants la réaction douloureuse est parfois assez accentuée.

Les *réactions générales* et *locales* sont comparables à celles des syphilitiques, mais dans l'ensemble beaucoup moins accusées.

Conclusion

Le Dibenzyl-éthylène-diamine-dipénicilline G, présenté sous le nom d'Extencilline, en suspension aqueuse, a été utilisé de mai à décembre 1954 dans le traitement de formes primo-secondaires de syphilis (100 cas) et de pian (25 cas), aux doses de 2.400.000 unités pour la syphilis, et de 1.200.000 unités pour le pian.

Les premiers résultats obtenus ont été très satisfaisants :

— disparition rapide des tréponèmes au niveau des lésions;

— régression spectaculaire des symptômes, guérisons cliniques obtenues dans le minimum de temps;

— évolution favorable de la sérologie, négativation sérologique obtenue en 2 à 8 mois dans plus de 40 o/o des cas de syphilis.

Cette expérimentation est poursuivie actuellement au Service des tréponématoses du S. G. H. M. P. d'A. O. F., tant pour le contrôle des cas déjà traités que pour l'essai de nouveaux protocoles de traitement, mais dès maintenant, les premiers résultats obtenus, joints à des avantages tels que la facilité d'emploi du produit, la rapidité

du traitement consistant en une injection unique, permettent de considérer l'Extencilline comme un médicament de choix pour le traitement et la prophylaxie des tréponématoses en milieu tropical.

Service des Tréponématoses et Laboratoire de Biologie du S. G. H. M. P. d'A. O. F.

Bibliographie

(1) Joulia, Pautrizel, Texier et de Seabra. — Chute des éosinophiles sanguins après une première injection de Pénicilline au cours de la syphilis primo-secondaire : témoin du conflit antigène-anticorps. *Bull. Soc. Franc. Dermato et Syphil.*, 1951, 58, 399.

Mattern (P.). — Thèse Médecine Bordeaux, 1953.

ÉTUDE COMPARATIVE DE L'ACTIVITÉ DE LA QUINACRINE, DE LA NIVAQUINE B ET DE LA NIVAQUINE C DANS LA LAMBLIOSE

Par F. COUTELEN, A. BRETON, J. BIGUET, S. DEBLOCK, S. MULLET et J. M. DOBY (*)

Depuis la première publication de Galli-Valerio, en 1937, de nombreux travaux ont confirmé l'efficacité certaine de l'atébrine (**) dans la lambliose. Mais cet excellent médicament n'est pas exempt d'inconvénients : bien que sa toxicité soit assez faible, certains troubles digestifs surviennent fréquemment, même aux doses thérapeutiques usuelles, d'où la nécessité d'une posologie stricte et d'un mode d'administration précis. Enfin, l'atébrine entraîne souvent un jaunissement des téguments qui peut tarder à disparaître et qui ne laisse pas de surprendre le sujet traité et surtout sa famille lorsqu'il s'agit d'un enfant.

On conçoit, dès lors, l'intérêt que suscita chez les médecins praticiens l'annonce de résultats satisfaisants avec des antipaludiques de synthèse n'appartenant plus, comme l'atébrine, à la série des dérivés acridiniques, mais à celle des dérivés de la quinoléine. Nivaquine C et nivaquine B (***), en effet, ne colorent pas la peau et sont beaucoup mieux tolérés que l'atébrine. En 1947, Decourt

(*) Séance du 8 juin 1955.

(**) L'atébrine (= quinacrine = métocrine = métoquine = mépacrine) est le dichlorhydrate de la chloro-2 diéthyl-amino isopentylamino-5 méthoxy-7 acridine.

(***) La nivaquine C (= sontoquine) est une 3-méthyl (diéthyl amino-4'-méthyl-1') butyl-amino-4 chloro-7 quinoléine.

La nivaquine B (= chloroquine = aralen) a la même formule avec, en moins, le groupement méthyl en position 3.

et Schneider pouvaient écrire sur la nivaquine C qu'elle était le premier médicament spécifiquement actif contre le paludisme que l'on pouvait, sans inconvénients, administrer à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques habituelles. On doit à Maire et Kanoui (1946), Schneider et Uzan (1947) (3), puis Carraud (1948), les premières publications sur le rôle thérapeutique efficace de la nivaquine C dans la lambliose. En 1949, Maire et Reder utilisèrent la nivaquine B de toxicité moindre encore. Ils auraient constaté qu'en dépit d'une action parasiticide inférieure à celle de la nivaquine C, elle constituait quand même une médication active qu'on pouvait renouveler sans danger jusqu'à disparition complète des parasites. Cet avis optimiste fut partagé en 1950 par Basnuevo, qui attribua à la nivaquine B une efficacité antiparasitaire de 75 o/o, la plaçant immédiatement après l'atébrine qui lui aurait donné 90 o/o de succès ; par Vilela et Helmeister, qui ont obtenu, en 1953, de meilleurs résultats avec la nivaquine C qu'avec l'Aralen (*) par Lamadrid-Montemayor qui, en 1954, publiait la guérison de 44 malades sur 50 traités par une seule cure de nivaquine B et Poddar et Chhetri (1954), 7 malades sur 13.

Essais personnels

Nous avons opéré dans une collectivité d'enfants très infestés (**) par des giardies. Nous avons constitué quatre groupes d'enfants, âgés de 2 à 6 ans, trois d'entre eux étant destinés aux essais médicamenteux, le quatrième constituant un groupe témoin.

Au cours de notre expérimentation, les examens coprologiques de contrôle furent rigoureusement effectués, à frais et après emploi de la méthode de concentration de Teleman-Rivas. Ces recherches parasitologiques systématiques furent répétées à un rythme de trois environ par semaine ; commencées aussitôt la fin du traitement (et parfois durant le traitement), elles furent prolongées deux mois au moins ; les examens ne furent arrêtés que lorsque les giardies ou leurs kystes réapparurent plus tard dans les selles ou lorsque les enfants quittèrent la collectivité. *Au total, au cours de ces essais comparatifs, furent exécutés 1.449 examens coprologiques.*

(*) En fait, on doit à Schneider et Uzan (séance du 12 juin 1946 à la Société de Pathologie exotique) la 1re communication sur l'efficacité de la nivaquine C dans la lambliose, et le travail de Maire et Kanoui, quoique publié avant, leur fut inspiré par ces premiers auteurs mêmes.

(**) L'indice d'infection de cette collectivité par des giardies s'est élevé, en 1950, à 62,5 o/o, ce qui correspond au double de l'indice habituel chez les enfants de cet âge dans la région du Nord, 28,86 o/o (Coutelen, 1950).

I. — *Essai de la quinacrine.*

Il a intéressé 17 enfants.

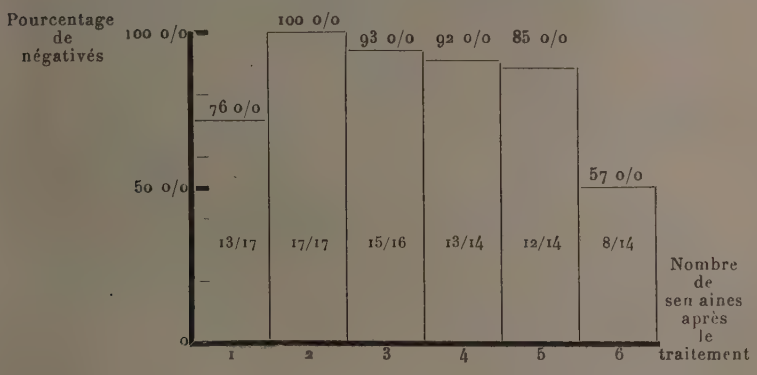
Posologie : aux enfants de moins de trois ans, on prescrivit 0 g. 10 par jour (*) et à ceux de trois à six ans 0 g. 15. Ce sont là les doses habituelles.

La cure fut de cinq jours.

Tolérance : bonne, néanmoins tous les enfants devinrent plus ou moins jaunes.

Efficacité : la première semaine qui suivit la cure, 13 enfants sur 17, soit 76,4 0/0 furent négativés ; la seconde semaine tous furent négativés ; la troisième, le pourcentage des enfants guéris fut de 93,7 0/0 (15 sur 16) (**) ; il fut de 92,8 la quatrième semaine (13 sur 14) (**) ; de 85,7 (12 sur 14) la cinquième semaine ; il tomba enfin à 57,1 (8 sur 14) la sixième semaine (Tableau I).

Tableau I. — *Efficacité de la quinacrine*
(0 g. 10 à 0 g. 15 par jour pendant 5 jours).



II. — *Essai de la nivaquine B.*

Il a porté sur 20 enfants dont 16 furent suivis assez longtemps.

Posologie : on prescrivit une cure de 10 jours aux doses classiques de 0 g. 10 par jour pour les enfants de 2 à 4 ans et de 0 g. 15 pour ceux de 4 à 6 ans.

(*) Tous les médicaments, pour des raisons de commodité d'administration, furent donnés sous forme de sirop.

(**) Trois des enfants traités devaient quitter la collectivité au cours de notre expérimentation.

Ultérieurement, une seconde cure de 10 jours, à la dose quotidienne de 0 g. 15 pour tous, fut instituée pour les enfants redevenus positifs après le premier traitement.

Tolérance : parfaite.

Efficacité : aussitôt après la première cure, 12 enfants sur 16, soit 68,7 0/0 furent négativés. Ce pourcentage tomba à 37,5 (6 sur 16), dès la seconde semaine qui suivit le traitement, puis à 18,7 (3 sur 16) la troisième semaine et à 12,5 (2 sur 16) la quatrième.

Un enfant était encore négativé quand on cessa de le suivre après quatre-vingts jours d'observation.

TABLEAU II. — *Efficacité de la nivaquine B* (1re cure) (0,10 à 0,15 0/0 par jour pendant 10 jours).

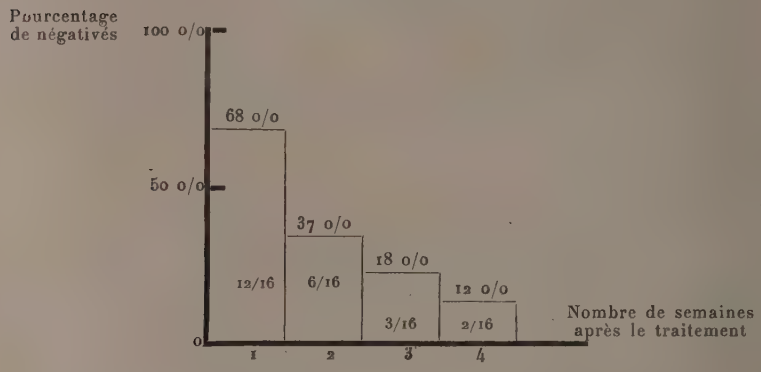
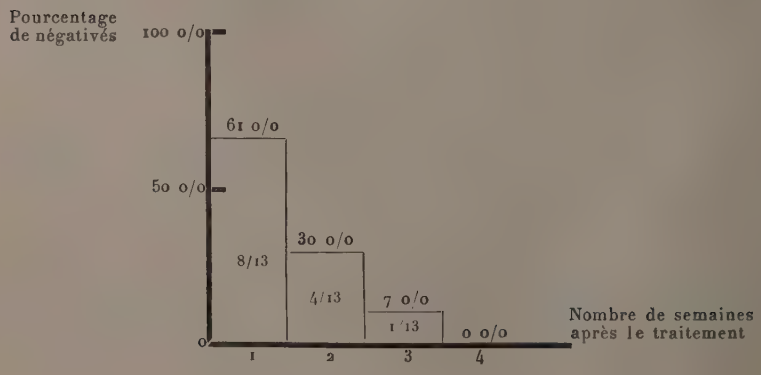


TABLEAU III. — *Efficacité de la nivaquine B* (2e cure).



La seconde cure fut appliquée à 13 enfants : paradoxalement, les résultats furent moindres que lors de la première (*) puisque les pourcentages d'enfants négativés furent de 61,5 la première semaine (8 sur 13) pour tomber, au cours des 3 semaines suivantes, à 30 (4 sur 13), 7,6 (1 sur 13) et 0 (Tableaux II et III).

III. — *Essai de la nivaquine C.*

Il a été effectué sur 20 enfants dont 15 furent suivis assez longtemps.

Posologie : identique à celle utilisée pour la nivaquine B; également deux cures de 10 jours.

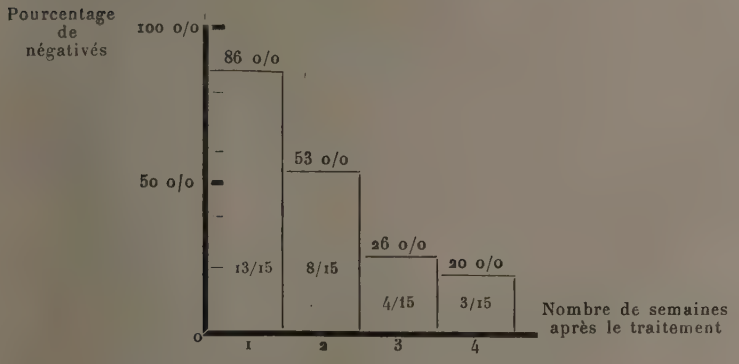
Tolérance : très bonne.

Efficacité : la première semaine qui suivit la cure, 86,6 o/o des enfants eurent des examens négatifs (13 enfants sur 15) ; le pourcentage baissa à 53,3 la seconde semaine (8 sur 15), à 26,6 la troisième (4 sur 15), à 20 la quatrième (3 sur 15).

Deux des trois enfants restés négativés après un mois émirent de nouveau des kystes entre le cinquante-cinquième et le soixante-dixième jour après la fin de la cure. Les examens de selle du dernier enfant étaient toujours négatifs lorsqu'on cessa de le surveiller après 3 mois.

Sur 12 enfants qui furent soumis à la seconde cure, 12 furent négativés la première semaine, soit 100 o/o. Il en restait 9 négati-

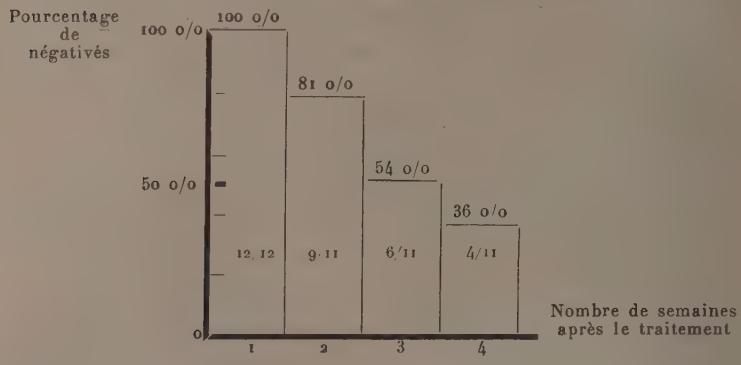
Tableau IV. — *Efficacité de la nivaquine C* (1re cure) (0 g. 10 à 0 g. 15 par jour pendant 10 jours).



(*) Des observations similaires ont été faites avec la nivaquine C et la métoquine par Vilela et Helmeister (1953).

vés sur 11 présents la seconde semaine, soit 81,8 o/o; puis 6 la troisième, soit 54,4 o/o et 4 la quatrième, soit 36,3 o/o. Parmi ces quatre enfants, trois furent négativés 70 jours au moins et le quatrième 55 jours (Tableaux IV et V).

TABLEAU V. — *Efficacité de la nivaquine C* (2e cure).



IV. — *Comportement des témoins.*

Un groupe de 11 enfants, dont 7 avaient eu un examen de dépistage négatif, fut pris comme témoin et soigneusement suivi pendant 2 mois par 273 examens coprologiques. Nous avons été amenés ainsi à faire quelques constatations :

1° Après 20 jours tous les enfants émirent des kystes de giardies. Il est impossible de savoir évidemment si ces enfants venaient de s'infester ou de se réinfester dans la collectivité ou bien si, déjà parasités au début de l'observation, ils s'étaient trouvés alors dans une période négative de l'élimination des kystes.

2° Le rythme d'élimination des kystes semble très variable suivant l'individu considéré. Pour certains enfants, les examens sont presque toujours positifs (22 sur 24 pratiqués; 20 sur 23; 18 sur 23; 18 sur 24; 14 sur 18). Pour d'autres, l'émission des kystes est beaucoup plus irrégulière (14 sur 27; 14 sur 29; 8 sur 27; 8 sur 28; 4 sur 14).

Nous avons pu parfois effectuer, dans un délai de deux semaines à un mois, de 4 à 10 examens successivement négatifs, avant d'assister à la réapparition des kystes.

3° L'abondance des kystes dans une selle ne permet en rien de préjuger du rythme de l'élimination de ces kystes qui sera révélé par les examens ultérieurs.

4° Certains jours, les onze examens de selles étaient positifs ; d'autres fois, trois seulement.

Ces remarques qui confirment des faits bien connus de la biologie des giardies mettent une fois de plus l'accent sur la nécessité de multiplier les examens de contrôle coprologique au cours des essais thérapeutiques et sur la prudence avec laquelle doivent être interprétés les résultats de ces essais.

Discussion

Au lendemain de la première cure entreprise, l'efficacité des trois antipaludiques de synthèse contre les giardies se manifesta par 16 examens de selles négatifs sur 17 en ce qui concerne la *quinacrine*, par 20 sur 20 en ce qui concerne la *nivaquine C*, et 18 sur 20 en ce qui concerne la *nivaquine B*.

Mais avec les deux *nivaquines*, la décroissance du pourcentage des enfants dont les examens sont systématiquement négatifs est rapide en fonction du temps ; elle est moindre cependant pour la *nivaquine C* surtout après deux cures.

Avec la *quinacrine*, le pourcentage des examens négatifs est de 100 la deuxième semaine qui suit l'unique cure prescrite et il ne diminue que lentement au cours des semaines suivantes. Lorsqu'il tombe assez brusquement de 85,7 à 57,1 la sixième semaine, il est encore du même ordre de grandeur que celui observé trois semaines seulement après deux cures de *nivaquine C*. Il est évidemment impossible de préciser si cette réapparition de kystes exprime une rechute à partir des giardies ayant échappé à l'action de la thérapeutique ou une réinfestation également probable dans une collectivité extrêmement parasitée (62,5 o/o).

Pour tenter de comparer l'activité des trois médicaments, nous avons établi un coefficient exprimant leur efficacité au cours des expériences entreprises, en additionnant le pourcentage des enfants dont les examens sont systématiquement négatifs durant chacune des quatre premières semaines qui suivent les traitements et en divisant par quatre le résultat obtenu.

Dans ces conditions, on trouve un chiffre échelonné entre 0, activité nulle, et 100, activité maxima. Notre expérimentation se traduit par les chiffres suivants :

Après une cure de *quinacrine* : 90,7
Après une cure de *nivaquine B* : 33,6
Après deux cures de *nivaquine B* : 24,7
Après une cure de *nivaquine C* : 46,6
Après deux cures de *nivaquine C* : 68,3

Conclusions

Compte tenu de l'imperfection de ces coefficients, du nombre relativement limité de sujets traités, des périodes parfois longues sans élimination de kystes dans les selles des sujets infectés, on ne peut utiliser ces résultats qu'avec une extrême prudence. Ils constituent cependant un argument favorable à l'opinion de Maire et Reder (1949) qui considéraient la *nivaquine C* comme plus active que la *nivaquine B*. Ils confirment surtout le point de vue des divers auteurs qui estiment qu'actuellement la *quinacrine* reste, en dépit de ses inconvénients, le médicament de choix de la lambliose.

Laboratoire de Parasitologie
de la Faculté de Médecine de Lille
et Sanatorium de Linselles.

Bibliographie

Basnuevo (J. G.). — La quinacrina y los nuevos antimalaricos en el tratamiento de la giardiasis. *Rev. Kuba. Med. Trop. y Parasit.*, 1950, **6**, 121.

Carraud (G.). — A propos de la lambliose. *Bull. et Mém. de la Soc. de Médecine de Paris*, avril 1948, 4.

Coutelen (F.). — Le parasitisme intestinal chez les enfants d'âge scolaire. *Gazette Médicale de France*, 1950, 57, 857 et *Echo Médical du Nord*, 1950, **91**, 546.

Decourt (P.) et Schneider (J.). — Tolérance de l'homme pour le chlorhydrate de 3-méthyl-7, chloro-4 (diéthyl-aminopentyl), aminoquinoléine (nivaquine). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, **11**, 179.

Galli-Valerio (B.). — La lambliase et son traitement par l'atébrine. *Schweiz. Med. Woch.*, 1937, **67**, 1181.

Gondard (L.). — La nivaquine n'est pas le médicament de la lambliase. *Archives des Maladies de l'Appareil Digestif*, 1951, **40**, 1318.

Lamadrid-Montemayor (F.). — Comparative study of chloroquine and Amodiaquin in the treatment of giardiasis. *Amer. Jl. Trop. Med. and Hyg.*, 1954, **3**, 709.

Maire (R.) et Kanoui (F.). — Essai de thérapeutique de la lambliase intestinale par la nivaquine (3.038 R. P.). *Cahiers Médicaux de l'Union Française*, décembre 1946, 5, 327.

Maire (R.) et Reder (J.). — A propos du traitement de la lambliase par la nivaquine. *Thérapie*, 1949, 4, 66.

Maison (E.), Brumpt (L. C.) et Ansari (A. R.). — Le traitement de la lambliase : nivaquine ou quinacrine ? *Archives des Maladies de l'Appareil digestif*, 1952, **41**, 441.

Mandoul (R.), Pestre (A.) et Vanlade (J.). — Biologie et pouvoir pathogène de *Giardia intestinalis*. Thérapeutique spécifique de la lambliose par la quinacrine. *Algérie Médicale*, 1953, **57**, 803.

PODDAR (J.) et CHHETRI (M. K.). — Recent Antimalarials in biardiasis. *Indian Med. gaz.*, 1954, **89**, 155.

SCHNEIDER (J.) et UZAN (M.). — Sur l'utilisation d'un nouveau médicament synthétique dans le traitement de la lambliase. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, **40**, 155.

VILELA (M. P.) et HELMEISTER (O.). — Giardiase intestinal. Quadro clinico et tratamento. Observaçôes em 96 pacientes de 3 a 12 anos. Do Parque infantil do « Ipiranga ». *Arquivos Med. Municip. S. Paulo*, 1953, 5, 139.

ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ DE LA FLAVOQUINE DANS LA LAMBLIOSE

Par F. COUTELEN, A. BRETON, J. BIGUET, S. DEBLOCK, S. MULLET et J. M. DOBY (*)

En 1951, MEIN fut le premier à signaler l'efficacité de la Camoquine (**) dans la lambliose.

L'année suivante, HUTET essaya la Flavoquine (**) chez quinze malades porteurs de Giardies. Cet auteur prescrivait trois comprimés de 0 g. 20 (demi-dose pour les enfants) répartis dans la journée au début des trois repas, la cure ne durant qu'un jour. Dans ces conditions, la tolérance fut parfaite et treize malades guéris, soit 85 o/o des individus traités.

Cependant, le contrôle des parasites dans les selles semble n'avoir été effectué qu'une seule fois et cinq à dix jours après le traitement. C'est de toute évidence fort insuffisant. On ne saurait trop rappeler les périodes négatives parfois très longues pendant lesquelles les porteurs de Giardies n'éliminent pas de kystes. Elles obligent à des examens de contrôle répétés, si on ne pratique pas de tubages duodénaux pour rechercher les formes végétatives (***).

(*) Séance du 8 juin 1955.

(**) La *Flavoquine*, homologue français de la *Camoquine* et de l'*Amodiaquine*, fait partie du groupe des 4-amino-quinoléines. C'est le dichlorhydrate de 4 (3'diéthylamino méthyl-4' hydroxyanilino)-7 chloroquinoléine.

(***) Il faudrait peut-être encore tenir compte de la lente élimination de la Camoquine. Elle est stockée essentiellement dans la rate, le foie, les reins, les poumons et le cœur, ainsi qu'il ressort des travaux expérimentaux sur l'animal (*in* PARKE, DAVIS et Cie, 1950 ; *in* BERTAGNA, 1951). C'est dans la graisse qu'on en retrouverait le taux le plus élevé, sept jours après l'absorption de la dernière prise médicamenteuse (PARKE, DAVIS et Cie, 1950). En matière de prophylaxie antipaludique, cette lente élimination assurerait à l'organisme une imprégnation suffisante pour plus de deux semaines. Il est ainsi possible, mais non démontré, que la quantité de substance éliminée par la voie digestive soit suffisante pendant un certain laps de temps après la fin de la cure pour suspendre la multiplication des flagellés qui auraient échappé à l'action parasiticide du traitement. Durant cette période, les chances d'observer des kystes dans les selles seraient naturellement très faibles.

En 1953, Konar et ses collaborateurs publièrent 27 cas de guérison sur 28 cas de lambliose traités par la Camoquine. La posologie de ces auteurs fut comparable à celle de Hutet. *Un jour de traitement* : l'adulte reçoit 3 comprimés à 0 g. 20 ; les enfants de 5 à 15 ans, 2 comprimés ; ceux de moins de cinq ans, un seul. Si le médicament ne manifeste dans ces conditions aucune toxicité pour les adultes, les enfants accusèrent parfois des troubles mineurs (nausées, vomissements, anorexie, sueurs, léthargie). Aussi les auteurs furent-ils amenés à diviser en 3 prises de 66 mg. (1/3 de tablette) l'absorption du médicament par les jeunes enfants et à prolonger la cure deux jours. Il s'avéra parfois nécessaire de faire un second traitement huit jours environ après le premier.

Lamadrid-Montemayor enfin, en 1954, annonçait la guérison de 50 patients sur 50 traités par l'Amodiaquine, avec toutefois un cas de réinfestation. La posologie utilisée avait été sensiblement celle des auteurs précédents et les contrôles thérapeutiques avaient consisté en des examens de selles répétés tous les 4 à 8 jours durant une période de un à six mois. La tolérance avait été parfaite. Poddar et Chhetri (1954), cependant, n'obtenaient que 8 succès sur 13 malades traités.

Essais personnels

La lecture du travail de Hutet nous avait incités, à l'époque de sa publication, à vérifier l'action giardicide de la Flavoquine. Nous avons été amenés à réaliser plusieurs essais à des posologies et des durées de cures variées, avec ou sans association d'un cholagogue. On sait, en effet, que de nombreux auteurs ont affirmé que les voies biliaires et la vésicule constitueraient un habitat normal pour les Giardies. Bien que cette opinion soit loin d'être universellement acceptée, il nous a paru intéressant de tenter de renforcer l'action de la Flavoquine en favorisant une chasse de la bile.

Notre expérimentation intéressa, durant les années 1953-1954, une collectivité d'enfants très infestés, âgés de deux à six ans, placés sous surveillance médicale. Les contrôles thérapeutiques furent toujours nombreux et poursuivis, chaque fois que cela fut possible, jusqu'à la réapparition des kystes de Giardies dans les selles.

Voici successivement exposés les quatre essais que nous avons entrepris après un essai préliminaire.

Essai préliminaire.

Conduite du traitement. — Dans cet essai, destiné à sonder la tolérance et l'efficacité de la Flavoquine, cinq enfants reçurent trois demi-comprimés de dichlorhydrate de Flavoquine trois jours de suite soit 0 g. 90, et cette cure fut répétée une semaine plus tard. La dose totale de sel de Flavoquine ainsi distribuée fut donc de 1 g. 80 par enfant.

Tolérance. — Elle fut mauvaise ; trois enfants eurent des vomissements dès la première cure, un quatrième à la seconde. Les nausées survenaient soit, aussitôt après la prise du demi-comprimé, soit après le repas.

Efficacité. — Deux enfants seulement furent négativés et pas plus d'une semaine. Cependant, ce défaut d'activité fut peut-être en rapport avec le rejet d'une partie de la substance active au cours des accidents d'intolérance qui ont intéressé d'ailleurs, plus spécialement les trois enfants qui n'ont pas réagi, même provisoirement, à la thérapeutique.

Premier essai. — *Conduite du traitement.* — Neuf enfants furent soumis à une cure de 10 jours à la posologie approximative de *5 mg par kilogramme et par jour de Flavoquine-base* (soit, suivant le poids, de 6 à 8 cg. par jour). Le traitement total correspondait donc à l'ingestion de 0 g. 60 à 0 g. 80 de Flavoquine-base. Cette dose, sensiblement la même qu'au cours de l'essai préliminaire, fut donc plus étalée dans le temps ; par ailleurs, la substance active fut présentée comme dans les essais suivants, sous forme d'un sirop beaucoup mieux accepté par les enfants.

Tolérance parfaite.

Efficacité. — Au premier examen de contrôle effectué, les kystes ne furent retrouvés que dans les selles d'un seul enfant. Cependant, avant la fin de la première semaine qui suivit la cure, 5 enfants émirent de nouveau des kystes. Dès la fin de la seconde semaine, deux enfants seulement restèrent négativés, mais leurs examens furent encore négatifs la troisième et la quatrième semaine (Tableau I).

Encouragés par cet essai, nous devions tenter dans l'essai suivant une posologie plus élevée.

Deuxième essai. — *Conduite du traitement.* — Douze enfants reçurent 10 mg. de Flavoquine-base par kilogramme par jour durant dix jours ; une dose totale de 1 g. 20 à 1 g. 60 fut ingérée par chaque enfant suivant son poids.

Tolérance parfaite.

Efficacité. — Les examens de contrôle de 9 enfants sur 12 furent négatifs la première semaine qui suivit la cure : 3 enfants restèrent négativés la seconde semaine ; 2 seulement le restèrent la quatrième semaine (Tableau II).

Troisième essai. — *Conduite du traitement.* — Nous avons associé ici à la Flavoquine un cholagogue-cholérétique, le *divanillydène cyclohexanone* (*) choisi en raison de son atoxicité. La posologie de la Flavoquine fut celle de l'essai précédent ; le cholagogue fut prescrit sous forme de granulés, à raison d'une cuillerée par jour et par année d'âge, chaque cuillerée contenant 2 cg. de substance active. Une cure de dix jours était prévue.

Tolérance. — En dépit du fait que le cholagogue-cholérétique choisi était particulièrement inoffensif, l'association fut assez mal supportée. Il faut cependant préciser que les enfants traités recevaient par ailleurs, et pour un autre motif, une thérapeutique active et que de ce fait leur tolérance aux médicaments devait se trouver amoindrie.

Des vomissements, qui se manifestèrent pratiquement chez tous les enfants traités, obligèrent à interrompre la Flavoquine après une semaine pour cinq enfants et après neuf jours pour les autres.

Efficacité. — Aussitôt la cure terminée, les dix enfants furent négativés, mais les kystes devaient réapparaître progressivement dans leurs selles ; à la fin de la première semaine, les examens de contrôle restaient négatifs pour 8 enfants, à la fin de la seconde pour six, à la fin de la troisième pour deux. La quatrième semaine, tous les enfants émirent de nouveau des kystes de Giardies (Tableau III).

Quatrième essai. — *Conduite du traitement.* — Durant vingt jours, quatorze enfants ont ingéré chaque jour environ 8 mg. de Flavoquine-base, par kilogramme, soit un total de 1 g. 6 à 2 g. 40 suivant le poids. De plus, les trois premiers jours de la cure et les trois derniers, fut ajouté du *divanillydène cyclohexanone* à la posologie normale d'une cuillerée à café de granulés par année d'âge, soit 2 cg. de substance active.

Tolérance. — Elle ne fut pas excellente : Chez deux enfants, le traitement dut être interrompu, le huitième jour pour l'un (il fit une furonculose, peut-être d'ailleurs sans relation avec la cure), le quatorzième jour pour l'autre (vomissements) ; par ailleurs les téguments et les muqueuses de cinq enfants devinrent jaunes ; dans l'ensemble, une diminution de l'appétit fut constatée.

(*) Spécialisé sous le nom de « Vanilone ».

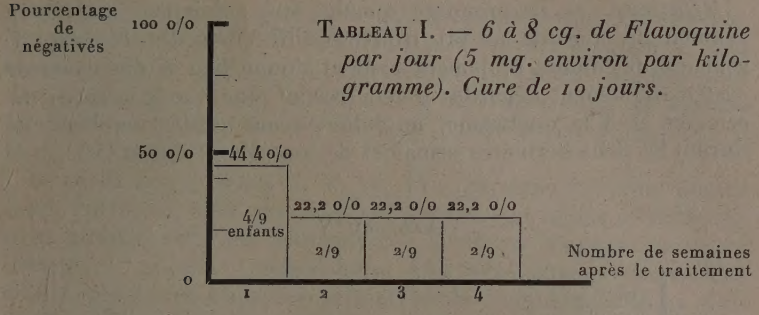


TABLEAU I. — *6 à 8 cg. de Flavoquine par jour (5 mg. environ par kilogramme). Cure de 10 jours.*

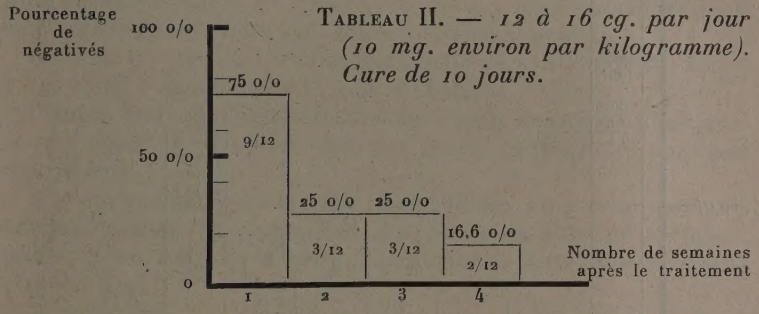


TABLEAU II. — *12 à 16 cg. par jour (10 mg. environ par kilogramme). Cure de 10 jours.*

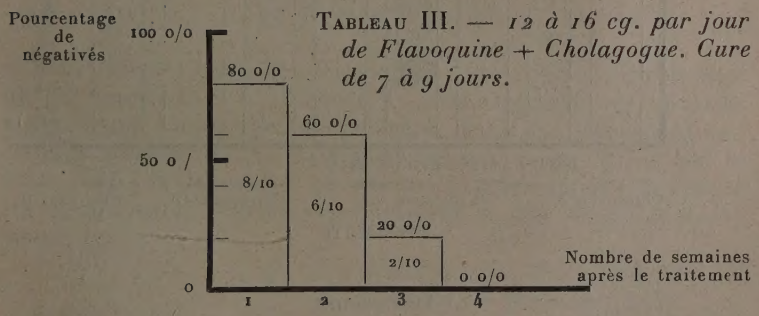


TABLEAU III. — *12 à 16 cg. par jour de Flavoquine + Cholagogue. Cure de 7 à 9 jours.*

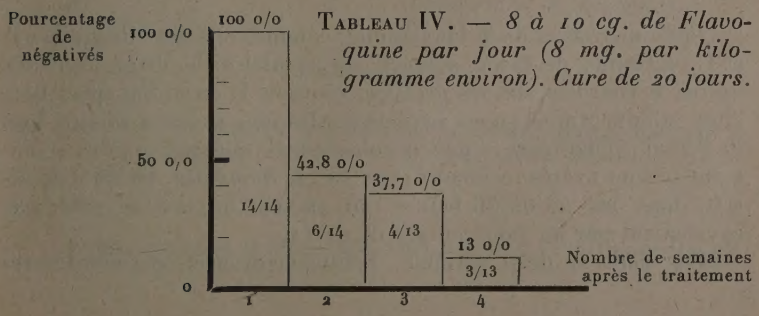
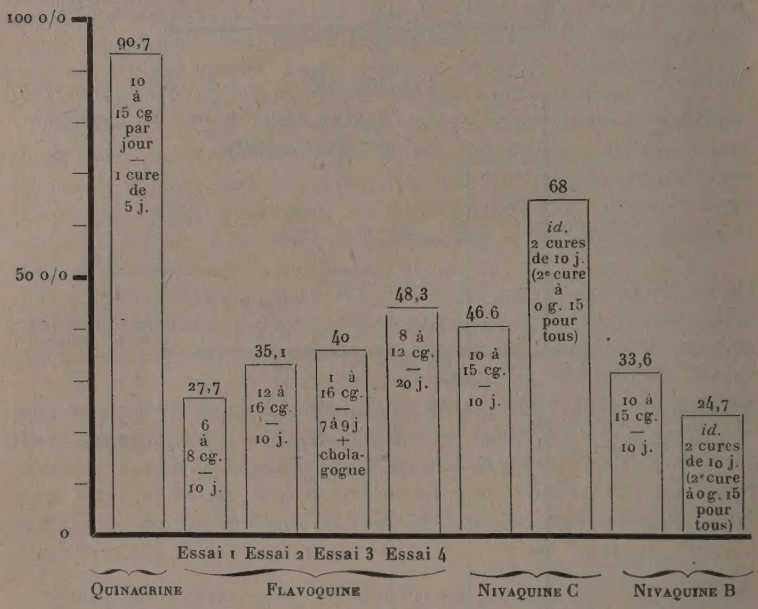


TABLEAU IV. — *8 à 10 cg. de Flavoquine par jour (8 mg. par kilogramme environ). Cure de 20 jours.*

Efficacité. — La première semaine qui suivit la cure, aucun examen de contrôle ne fut trouvé positif. Mais dès la seconde semaine, 6 enfants seulement avaient donné lieu à des examens systématiquement négatifs ; il n'en restait plus que 4 la troisième semaine et 3 la quatrième, un enfant ayant quitté la collectivité durant les deux dernières semaines de contrôle (Tableau IV).

TABLEAU V



DISCUSSION

L'administration de la Flavoquine, comme celle des Nivaquines B et C, entraîne, de façon souvent spectaculaire, la disparition des kystes de Giardies, dès les premiers jours de la cure. Sur quarante-cinq enfants traités (nous négligeons les cinq enfants soumis lors de l'essai préliminaire à une posologie mal tolérée), quatre seulement se sont avérés résistants et le *succès immédiat*, tel qu'il apparaît dans les 48 ou 36 heures qui suivent la cure, se solde par conséquent par un pourcentage de 91,11.

Mais dans un délai variable, relativement bref, excédant rare-

ment deux semaines, parfois trois, les kystes réapparaissent dans les matières fécales. Sur 37 enfants suivis assez longtemps, cinq seulement, soit 13,51 o/o ont présenté des examens négatifs pendant plus d'un mois. Nous avons déjà rencontré et signalé un phénomène similaire en étudiant l'activité des Nivaquines B et C.

A partir des tableaux I, II, III, IV, correspondant aux quatre essais entrepris, nous avons essayé d'établir un indice d'efficacité ; nous additionnons les pourcentages d'enfants n'ayant jamais eu d'examens positifs (pourcentages effectués pour chacune des quatre premières semaines qui suivent le traitement) ; nous divisons ensuite ce total par quatre. On obtient ainsi un chiffre situé entre zéro (activité nulle) et cent (activité maximum).

A l'essai I correspond l'indice d'efficacité 27,7 ; à l'essai II : 35,1 ; à l'essai III : 40 ; à l'essai IV : 47,8 (Tableau V).

Compte tenu du nombre relativement petit de sujets utilisé pour chaque essai, il est évident que les écarts constatés ne sont pas significatifs.

Si l'on compare maintenant ces chiffres avec celui de 90,7 obtenu au cours de recherches antérieures en utilisant la Quinacrine (*), on constate la nette supériorité de cette dernière substance.

Conclusions

Nos résultats rapprochés de ceux que nous avions constatés avec les Nivaquines B et C (Tableau V) nous suggèrent que ces trois médicaments ont une activité du même ordre avec cependant une certaine probabilité que la Flavoquine soit moins active que la Nivaquine C, la Quinacrine, en l'absence de la Nivaquine C et malgré ses inconvénients, restant le médicament le plus efficace contre la lambliose.

Laboratoire de Parasitologie.
Faculté de Médecine, Lille
et Sanatorium de Linselles.

Bibliographie

Bertagna (P.). — Aperçu général de la documentation relative à l'Amodiaquine. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé*, 1951, 4, 267.

(*) La cure n'était que de cinq jours, mais la toxicité de la Quinacrine fait obstacle à sa prolongation.

COUTELEN (F.), BRETON (A.), BIGUET (J.), DEBLOCK (S.), MULLET (S.) et DOBY (J.-M.). — Etude comparée de l'activité de la Quinacrine, de la Nivaquine C et de la Nivaquine B dans la lambliose. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, **48**, 2.

HUTET (M. G.). — Traitement de la lambliase en un jour. *Arch. des Maladies de l'Appareil Digestif*, 1952, **46**, 1196.

KONAR (N. R.), SEN GUPTA (A. N.), BHATTACHARJEE (S. P.) et CHANDA (G.). — 4(3'-Diéthylamino-méthyl-4'-hydroxylanilino)-7-chloroquinoléine (« Camoquin ») in the treatment of giardiasis. *J. Indian Med. Ass.*, 1923, **23**, 52.

LAMADRID-MONTEMAYOR (F.). — Comparative study of chloroquine and amodiaquin in the treatment of giardiasis. *Amer. J. Trop. Med. and Hyg.*, 1954, **3**, 709.

MEIN (R.). — Camoquin in the treatment of human malaria. *Amer. J. of Trop. Med.*, 1951, **31**, 212.

PARKE, DAVIS et Cie. — *A pharmacological comparison of CaM-Aq 1 dihydrochloride and quinacrine dihydrochloride (Atabrine)*, 1950.

PODDAR (J.) et CHETRI (M. K.). — Recent Antimalarials in Giardiasis. *Indian med. Gaz.*, 1954, **89**, 155.

ADDENDUM

Les photomicrographies relatives à une microfilaire du corbeau (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1954, **47**, 6, 834, pl. IV) ont été établies par M. P. MANIGAULT, chef du Service photographique de l'Institut Pasteur.

Les auteurs qui désirent des tirages à part de leurs communications et mémoires dans les Bulletins de la Société de Pathologie Exotique *doivent en faire la mention très explicite en tête des textes originaux qu'ils remettent au moment de leur présentation.*

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1955, 3e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 2134, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
BARNÉOUD FRÈRES ET Cie, IMPRIMEURS (31.0566), LAVAL, N° 3193. — 7-1955.